Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. F. Linneweh

Mucopolysaccharid-Muster im Harn von Patienten mit Mucopolysaccharidosen und ihren Verwandten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Christiane Busch, geb. Hail
aus Dessau/Elbe

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. F. Linneweh

Mucopolysaccharid-Muster im Harn von Patienten mit Mucopolysaccharidosen und ihren Verwandten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Christiane Busch, geb. Hail
aus Dessau/Elbe

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 29. Mai 1969
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Dekan: Prof. Dr.rer.nat. P. Karlson
Referent: Prof. Dr. F. Linneweh
Correferent: Prof.Dr. H.J. Dittrich

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A Einleitung	1
I Geschichtlicher Überblick über die Entdeckung der Mucopolysaccharidosen	
II Problem und Fragestellung	
1. Bestimmung des Musters der sauren Mucopolysaccharide im Urin bei verschiedenen Mucopolysaccharidosen	2
2. Bestimmung des Musters der sauren Mucopolysaccharide im Urin bei Verwandten als Heterozygotentest	3
B Allgemeiner Teil	
I Überblick über das klinische Erscheinungsbild und die biochemischen Besonderheiten der in der Arbeit behandelten Mucopolysaccharidosen	4
Mucopolysaccharidose Typ I - Hurler	4
Mucopolysaccharidose Typ II - Hunter	10
Mucopolysaccharidose Typ III - Sanfilippo (polydystrophe Oligophrenie)	11
Mucopolysaccharidose Tpy IV - Morquio-Brailsford	12
Mucopolysaccharidose Typ V - Spät-Hurler, Scheie-Syndrom	13
Mucopolysaccharidose Typ VI - Polydystropher Zwergwuchs	13
Pseudo-Hurler (Mucopolysaccharidose ohne Mucopolysaccharidurie)	13
II Chemie der sauren Mucopolysaccharide (sMPS)	14
III Zur Genetik der Mucopolysaccharidosen	16

Seite

C Spezieller Teil

I Methoden zum Nachweis saurer Mucopolysaccharide im Urin 18

1 . Verschiedene Nachweismethoden 18
2 . Methode nach Teller und Ziemann 19
2a. Genauigkeit der Methode 26

II Eigene Versuche

1. Familie G. 28
2. Familie P. 30
3. Familie B. 32
4. Familie Gö. 35
5. Familie H. 37
6. Familie J. 39
7. Familie O. 41
8. Familie W. 44
9. Familie Sch. 46
10. Familie R. 48
11. Familie He. 51

III Diskussion der Versuchsergebnisse

1. Charakteristika der sMPS-Muster bei den verschiedenen Patienten und ihren Verwandten 53

a) Hurler-Gruppe 53
b) Hunter-Gruppe 53
c) Sanfilippo-Gruppe 55
d) Pseudo-Hurler-Gruppe 57
e) Spät-Hurler-Gruppe 58

2. Versuch eines Heterozygotennachweises 58

D Zusammenfassung 60

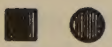
E Literaturverzeichnis 61

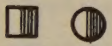
Abkürzungen und Symbole

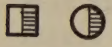
CSA/C	=	Chondroitinsulfat A bzw. C = Chondroitin-4-sulfat[x] bzw.-6-sulfat[x]
CSB	=	Chondroitinsulfat B = Dermatansulfat[x]
HS	=	Heparitinsulfat = Heparansulfat[x]
KS	=	Keratosulfat = Keratansulfat[x]
C/K	=	Carbazol/Kreatinin-Quotient
LWK	=	Lendenwirbelkörper
sMPS*	=	saure Mucopolysaccharide

[x] Neue chemische Bezeichnung gemäß dem Vorschlag von Prof.Dr. K. Meyer, New York, zur Polysaccharid-Nomenklatur, American Chemical Society, Mai 1959.

* Nach neuerer Nomenklatur (BALACZ und JEANLOZ, 1965) Glycosamino glycane

 = homocygote Männer und Frauen

 = heterocygote Männer und Frauen

 = fraglich heterocygote Männer und Frauen

= Mädchen mit Mucopolysaccharidose ohne Mucopolysaccharidurie.

A Einleitung

I. Geschichtlicher Überblick über die Entdeckung der Mucopolysaccharidosen

Mit der eingehenden Beschreibung eines neuen Krankheitsbildes bei zwei Brüdern, eröffnete Charles H. HUNTER im Jahre 1917 das umfangreiche Gebiet der angeborenen Mucopolysaccharid-Stoffwechselstörungen. Er fand bei seinen 10 und 8 Jahre alten Patienten den für das später HURLER-Syndrom genannte Krankheitsbild: typischen Minderwuchs, die Taubheit, die weit auseinander stehenden Augen, den kurzen Hals, eine Hepatosplenomegalie, Leistenhernien, sowie kurze, breite, versteifte dicke Hände und Kontrakturen an den unteren Extremitäten. Auch Röntgenbilder mit typisch schuhförmiger Sella turcica wurden vorgelegt.

Dieser Bericht fand zunächst keine Beachtung, ebensowenig wie die Entdeckung von John THOMPSON zwischen 1900 und 1913, über die HENDERSON (1940) berichtete. Auch bei BERKHANS Fällen, die 1907 veröffentlicht wurden, handelte es sich wahrscheinlich um ein HURLER-Syndrom.

Erst als 1919 Gertrud HURLER aus der v. PFAUNDLERSCHEN Klinik eine ausführliche Schilderung des nach ihr benannten Krankheitssyndroms lieferte, wurde der neuen Erkrankung mehr Beachtung geschenkt. Im gleichen Jahr stellte v. PFAUNDLER vor der Münchner Pädiatrischen Gesellschaft zwei Kinder mit dieser Erkrankung vor.

Die Patienten von v. PFAUNDLER und HURLER waren 4 3/4 Jahre und 23 Monate alt. Es fanden sich bei ihnen - zusätzlich zu den von HURLER beschriebenen Symptomen - Retardierung, Corneatrübung und ein Gibbus.

Einige englische Autoren, wie ELLIS et al. (1936), COCKAYNE (1936) und andere verwandten den Ausdruck

Gargoylismus, der von dem französischen gargoyle = Wasserspeier stammt, womit eine Ähnlichkeit der fratzenhaften Gesichtszüge der kranken Kinder mit den an gotischen Domen zu findenden Wasserspeiern angedeutet werden sollte.

Mc KUSICK (1966), der die bisher umfassendste und genaueste Zusammenfassung des komplexen Krankheitsbildes lieferte, verwendete den in der Literatur bekannteren Namen HURLER-Syndrom.

II. Problem und Fragestellung

1. Bestimmung des Musters der sauren Mucopolysaccharide im Urin bei verschiedenen Mucopolysaccharidosen

1943 stellte ULLRICH fest, daß es sich beim HURLER-Syndrom nicht um ein einheitliches Krankheitsbild handelt, sondern um eine Krankheitsgruppe.

Seit BRANTE 1952 entdeckte, daß es sich bei der Hurlerschen Erkrankung um eine Mucopolysaccharidose handelt, ist die auf diesem Gebiet bis dahin hauptsächlich klinisch orientierte Forschung in neue Bahnen gelenkt worden. Zur Zeit werden mindestens sechs verschiedene Mucopolysaccharidosen unterschieden:

Typ I	Hurler
Typ II	Hunter
Typ III	polydystrophe Oligophrenie, Sanfilippo
Typ IV	Dysplasia spondyloepiphysaria intermedia, Morquio
Typ V	Spät-Hurler, Ullrich-Scheie
Typ VI	polydystropher Zwergwuchs, Maroteaux-Lamy
Pseudo-Hurler	(Mucopolysaccharidose ohne Mucopolysaccharidurie).

In der vorliegenden Arbeit soll zunächst versucht werden, einen Teil der genannten Mucopolysaccharidosen durch die biochemische Analyse der sauren Mucopolysaccharide im Harn weiter zu charakterisieren.

2. Bestimmung des Musters der sauren Mucopolysaccharide im Urin bei Verwandten als Heterozygotentest

Von vielen Stoffwechselerkrankungen ist bekannt, daß sie einem gesetzmäßigen Erbgang folgen. So werden zum Beispiel das MARFAN-Syndrom, die Osteogenesis imperfecta und die GAUCHERsche Lipoidspeicherkrankheit autosomal-dominant vererbt, der Morbus NIEMANN - PICK und die Glykogenspeicherkrankheit von GIERKE dagegen autosomal-rezessiv.

Durch empfindliche biochemische Teste ließen sich bei heterozygoten Merkmalsträgern verschiedener Stoffwechselkrankheiten gegenüber der Norm verminderte Enzymaktivitäten nachweisen.

Die weitere Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die Ausscheidung der sauren Mucopolysaccharide im Harn bei klinisch unauffälligen Verwandten von Patienten mit Mucopolysaccharidosen zu prüfen. Eine abnorme Verteilung der sauren Mucopolysaccharide im Harn bei normaler Gesamtausscheidung könnte ein diskreter Hinweis auf die heterozygote Erbanlage für Mucopolysaccharidosen sein und ergäbe die Möglichkeit eines Heterozygoten-Testes.

B Allgemeiner Teil

I. Überblick über das klinische Erscheinungsbild und die biochemischen Besonderheiten der in der Arbeit behandelten Mucopolysaccharidosen

Mucopolysaccharidose Typ I - Hurler

Eine umfassende Beschreibung des Hurler-Syndroms ist bei Mc KUSICK (1966) zu finden. Sie stützt sich auf die Beobachtung von 20 Patienten.

An klinischen Symptomen bemerkenswert sind der disproportionierte Zwergwuchs mit grotesken Deformierungen der Wirbelsäule, besonders eine spitzwinklige Kyphose der Lendenwirbelsäule, zum Teil erhebliche Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, Hepatosplenomegalie, geistige Retardierung, Taubheit und Corneatrübung. Im ersten Lebenshalbjahr sind die Kinder meist normal. Dann fallen sie oft durch eine statische Retardierung auf. Der Kopf der Kinder ist groß und klobig. Die Nasenwurzel ist breit und eingesunken, der Augenabstand vergrößert und die Lippen sind wulstig. Infolge häufiger Infekte der oberen Luftwege steht der Mund meist offen. Der dadurch entstehende fratzenhafte Gesichtsausdruck kann zu der Fehldiagnose Kretinismus Anlaß geben.

Der Hals ist extrem kurz. Die Arme sind in den Ellenbogengelenken häufig nicht auf 180 Grad streckbar, die Hände sind breit und klobig mit plumpen Fingern, wie sie SMITH et al.(1952) beschrieben.

Der Thorax ist plump und deformiert, die Vorwölbung des Abdomens beruht auf der Hepatosplenomegalie. Leber und Milz sind vergrößert, derb und können bis ins kleine Becken reichen. Häufig fallen Nabel-, Inguinal-

oder andere Hernien auf. Meist ist in den unteren Extremitäten die Beweglichkeit ebenfalls deutlich eingeschränkt. Der Grund für die Kontrakturen liegt nach McKUSICK (1966) wahrscheinlich in einer Veränderung der Sehnen und Bänder, die die Gelenke umgeben. Besonders auffallende röntgenologische Veränderungen sind die langgezogene Sella turcica, die ULLRICH 1943 schuhgeformt nannte und die für die Krankheit pathognomonisch ist. Außerdem finden sich keilförmig abgeflachte Wirbel im Bereich der unteren Brust- und der Lendenwirbelsäule, die zu einer spitzwinkligen Kyphose führen. CAFFEY beschrieb 1952 die Schwellung des Schaftes der Röhrenknochen als eine Folge der Markexpansion.

Erstaunlicherweise ist die Funktion der Leber trotz der häufig enormen Vergrößerung des Organs kaum eingeschränkt.

Bei der GIEMSA-WRIGHT-Färbung der Blutausstriche fielen 1941 REILLY die schon vorher von ALDER beschriebenen dunkel-lila gefärbten Granula in den segmentkernigen Leukocyten auf. Sie werden nicht in allen Fällen beim Hurler-Syndrom gefunden. In histiozytären Zellen finden sich ebenfalls sMPS-Einschlüsse.

Mucopolysaccharidablagerungen in der Cornea werden nach Mc KUSICK (1966) in etwa 70% der Fälle gefunden. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß Mc KUSICK noch keine strenge Abgrenzung des Hurler-Syndroms gegenüber dem Hunter-Syndrom machte. ULLRICH fand 1943 51 Fälle mit Einlagerungen, 18 ohne. Andere Augenabnormitäten, wie Buphthalmus (DAVIS 1934) und Megalocornea sind beschrieben worden (BERLINER 1939), ELLIS et al. 1936, JERVIS 1950, MEYER, S.J. und OKNER 1939).

Die geistige Retardierung ist gewöhnlich deutlich ausgeprägt. Bei schwer erkrankten Kindern kann es zum Hydrocephalus kommen, wie ASHBY et al. 1957 und LINDSAY 1950 beschrieben haben.

Gewöhnlich erreichen die Kinder mit voll ausgeprägtem Hurler-Syndrom kaum die Pubertät. Die beiden ältesten Patienten aus McKUSICK's Beobachtungsreihe waren 26 und 29 Jahre alt.

Bei Autopsien sind Abnormitäten u.a. in Knorpel, Fascien, Sehnen, Periost, Blutgefäßen, Herzklappen, Meningen und in der Cornea gefunden worden. In diesen Geweben fanden sich Zellen, die größere Mengen gespeicherten Materials aufwiesen. Sie werden als Abkömmlinge der Fibroblastenreihe angesehen. MILLMAN und WHITTICK (1952) nannten diese Zellen "clear cells", es wäre aber wohl anschaulicher, sie wie THANNHAUSER (1950) "gargoyle cells" zu nennen. Nach JERVIS (1950) ist die häufigste Todesursache der Kinder mit Hurler-Syndrom eine Bronchopneumonie. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in Abnormitäten der Tracheobronchialknorpel.

Genaue histochemische Untersuchungen des in den verschiedenen Zellen abgelagerten Materials, veranlaßten LINDSAY und Mitarbeiter (1948) anzunehmen, daß es sich dabei um Glycoproteine handelt.

1952 isolierte BRANTE ein Polysaccharid, das 0,9% Schwefel, 27% Hexosamin und 26% Glucuronsäure enthielt. UZMANN beschrieb 1955 zwei Fälle, bei denen er aus Leber und Milz zwei Stoffe isolierte:

1. ein komplexes Polysaccharid aus Glucose, Hexosamin und Sulfat, das in Wasser und Formaldehyd löslich, aber in organischen Lösungsmitteln unlöslich war und sich mit Toluidinblau anfärben ließ;
2. ein Glycolipid, in Wasser und Äthanol aber nicht in anderen Lösungsmitteln löslich, das Glucose, Galaktose, Hexosamin, Hexuronsäure, Sphingosin und Neuramin enthielt.

STACEY und BAKER berichteten 1956 von schwefelhaltigen und nicht schwefelhaltigen Polysaccharidfraktionen, die den blutgruppenspezifischen Substanzen verwandt sind.

Große Mengen eines Materials fand BROWN 1957 bei Patienten mit Hurler-Syndrom in Leber und Milz. Es sollte ausschließlich aus D-Glucuronsäure- und D-Glucosaminverbindungen miteinander verkettet sein. McKUSICK (1966) vermutete, daß es sich bei BROWN's Material um dasselbe Mucopolysaccharid handelte, das MEYER 1956 Heparitinsulfat nannte. DAWSON hielt 1954 die Ablagerungen im Gehirn für Phospholipide, obwohl er an anderen Ablagerungsstellen Mucopolysaccharide fand. 1958 fand MEYER mit seinen Mitarbeitern große Mengen Heparitinsulfat in der Leber eines Patienten.

Außerdem fand MEYER (1956) beträchtliche Mengen von Chondroitinsulfat B und Heparitinsulfat im Gehirn abgelagert.

Über die Ursache des komplexen Krankheitsbildes des Hurler-Syndroms sind zahlreiche Vermutungen geäußert worden.

STRAUS und seine Mitarbeiter veröffentlichten 1947 eine Arbeit, in der sie eine Kollagendystrophie als Ursache annahmen, und COLE et al. äußerten 1952 eine ähnliche Ansicht.

Dagegen hielten ELLIS et al. 1936 den Gargoylismus für eine Störung im Lipoidstoffwechsel, ebenso wie WASHINGTON 1937 seine "Lipochondrodystrophie" für eine solche Störung hielt.

De LANGE und seine Mitarbeiter vermuteten 1944 und STRAUSS 1948, daß das gespeicherte Material Glycogen sein könnte. Ebenfalls 1948 veröffentlichten LINDSAY und Mitarbeiter eine Arbeit, in der sie das gespeicherte Material für ein Glycoprotein hielten.

BRANTE kam 1952 zu dem Schluß, daß das Hurler-Syndrom

"eine angeborene Enzymstörung ist, was den Stoffwechsel des Mucopolysaccharids oder einiger seiner Komponenten oder die Bindung der Mucopolysaccharide an Protein anbetrifft ...".

UZMANN (1955) dagegen glaubt, daß der genetische Defekt den Stoffwechsel der "structural polysaccharids" betrifft, welche normalerweise wichtige Bausteine von Bindegewebselementen sind, wie GLEGG 1953 herausfand. Als beweiskräftige Bestätigung dafür, daß die Krankheit eine Mucopolysaccharidose ist, haben DORFMAN und LORINCZ 1957 und MEYER und Mitarbeiter 1958 große Mengen von CSB und HS im Urin und in Geweben von Patienten mit Hurler-Syndrom gefunden. Die gleichen Mucopolysaccharide sind von GRUMBACH et al. auch im Gehirn identifiziert worden, wie Mc KUSICK (1966) berichtet.

Mc KUSICK nimmt an, daß die Mucopolysaccharide im Überschuß produziert werden. Eine Störung in der Ausscheidung hält er für weniger wahrscheinlich. Diese überschüssigen Mucopolysaccharide sollen alle Eigenschaften derjenigen haben, die sich normalerweise in Geweben finden.

MEYER und seine Kollegen stellten 1956 heraus, daß die an verschiedenen Stellen des Körpers befindlichen Bindegewebe jeweils nur ein bestimmtes Mucopolysaccharid produzieren können. Zum Beispiel findet sich CSB in allen Bindegeweben, außer in Knorpel, Knochen und Cornea, dagegen ist HS nur aus Lunge und Aorta und in großen Mengen aus Amyloidleber gewonnen worden.

1958 schlugen MEYER und Mitarbeiter als Arbeitshypothese vor, das Hurler-Syndrom als eine genetische Störung in der chemischen Differenzierung der Fibroblasten -"eine chemische Metaplasie" - anzusehen. Die exzessive Produktion von Mucopolysachariden bewirkt nicht nur eine Ansammlung dieser Substanzen in den Bindegeweben, sondern auch in vielen anderen Zellen; außerdem werden

sie durch die Nieren ausgeschieden. Somit ist das Hurler-Syndrom sowohl als generalisierte Störung des Bindegewebsstoffwechsels, als auch als Speicherkrankheit aufzufassen.

RENNERT und DEKABAN stellten 1966 fest, daß bei Patienten mit Mucopolysaccharidosen große Mengen von Serin im Urin und Blut gefunden werden und vermehrte Ausscheidung von Tryptophan im Urin. Dies wird als Stütze für die Hypothese angesehen, daß die Ablagerung von Mucopolysacchariden im Organismus und die exzessive Ausscheidung im Urin in Zusammenhang steht mit einer abnormen Bindung der Mucopolysaccharide an Eiweiß. DORFMAN stellte 1964 die Hypothese auf, daß der Defekt in der Bindung von Mucopolysaccharideinheiten an Protein zu suchen sein könnte.

Die Untersuchungen von RENNERT und DEKABAN ergaben, daß eine Störung im Aminosäurenstoffwechsel vorliegen müsse.

Für die mitunter massiven Intelligenzstörungen macht Mc KUSICK einen Hydrocephalus verantwortlich, der durch Befall der Meningen entsteht. Unter Umständen ist aber auch ein dem Gehirn und den Bindegeweben gemeinsamer fehlerhafter biochemischer Mechanismus als Ursache anzuführen.

Nach THANNHAUSER (1950) ist die GAUCHER'sche Erkrankung eine "retikuläre und histiocytäre Cerebrosidose", die NIEMANN-PICK'sche Krankheit eine "retikuläre und histiocytäre Sphingomyelose". Die Knochenveränderungen bei der GAUCHER'schen Erkrankung, z.B. die erlenmeyerkolbenförmigen Deformierungen der langen Röhrenknochen, sind auf eine Veränderung im Markraum und nicht, wie beim Hurler-Syndrom, auf eine Veränderung der einzelnen Knochenbausteine zurückzuführen.

In Bezug auf die Skelettveränderungen beim Hurler-Syndrom ist bemerkenswert, daß aus normalem Knorpel und

Knochen nicht CSB oder HS isoliert werden konnte.

Von den 27 in einer Zusammenstellung von JERVIS erwähnten Sippen mit mehr als einem erkrankten Mitglied, waren bei 4 nur kranke Mädchen vorhanden und in elf Fällen sowohl männliche als auch weibliche Mitglieder befallen. In diesen Fällen dürfte es sich um ein Hurler-Syndrom gehandelt haben.

Seit 1917 ist die Hurler'sche Erkrankung auch bei verschiedenen Völkern und Menschenrassen beschrieben worden. So erwähnten LAKEY et al. 1947, AYCOCK und PAUL Jr. 1957, STRAUSS und PLATT 1957, DORFMAN 1958, EPPS und SCOTT 1958, GILBERT und GUIN 1958, THOMAS 1958 und JERMAIN et al. 1959 die Hurler'sche Krankheit bei Negerfamilien. Mc KUSICK (1966) sah eine farbige Familie mit drei erkrankten Kindern.

Von ENGEL ist das Syndrom 1939 und von CHOU 1959 bei Chinesen, von MATHEW 1957 und von GRIFFITHS und FINDLAY 1958 bei Indern beschrieben worden.

Mucopolysaccharidose Typ II - Hunter

NJA bemerkte 1946, daß Fälle ohne Hornhauttrübungen fast immer Jungen betreffen, LAMY und Mitarbeiter (1957) konnten diese Beobachtung bestätigen. Während ungefähr 90% aller beschriebenen weiblichen Patienten mit Hurler-Syndrom wolkige Einlagerungen in der Cornea zeigen, findet man diese nur bei etwa 60% der männlichen Patienten. Einen außerordentlich interessanten und eindrucksvollen Bericht gaben BEEBE und FORMEL 1954 von einer Familie holländischer Herkunft in den Catskill Mountains, New York. Bei dieser Sippe waren in vier Generationen neun Fälle einer Mucopolysaccharidose aufgetreten. Von 19 Jungen waren 9 erkrankt, wohingegen alle weiblichen Geschwister gesund waren. Alle 9 erkrankten Jungen waren über die mütterliche Seite be-

troffen, womit die Mütter also als Konduktorinnen anzusprechen sind. Bemerkenswert ist, daß alle erkrankten Jungen von einer weiblichen Vorfahrin abstammten, die vermutlich auch schon Konduktorin war.

Die von BEEBE und FORMEL (1954) untersuchte Familie bestätigte NJA's Vermutung, daß es sich bei der geschlechtsgebunden-rezessiven Form um ein klinisch und genotypisch eigenes Krankheitsbild handelt.

Die geschlechtsgebundene Form HUNTER kann unter Umständen bis zum 4. bis 8. Lebensjahr unbemerkt bleiben, auch sind die Intelligenzdefekte gewöhnlich nur gering. Die Patienten haben eine höhere Lebenserwartung. Von den von BEEBE und FORMEL (1954) veröffentlichten 9 Fällen aus einer Familie, die höchstwahrscheinlich an dem geschlechtsgebundenen Typ HUNTER litten, starben fünf Patienten im Alter von über 40 Jahren, und vier lebten noch mit 45, 43, 17 und 14 Jahren.

Es scheint signifikant zu sein, daß die meisten Patienten, die das 20. Lebensjahr überschritten haben, Männer sind. Von den 145 Fällen, bei denen in JERVIS' Überblick das Geschlecht angegeben war, waren 93 (64%) Männer. Von 27 Sippen mit mehr als einem erkrankten Mitglied, waren bei 12 nur kranke Jungen.

Mucopolysaccharidose Typ III - Sanfilippo (polydystrophe Oligophrenie)

Schon MEYER et al. (1958) und HARRIS (1961) vermuteten in ihren Arbeiten eine Sonderform der Hurlerschen Erkrankung.

SANFILIPPO und seine Mitarbeiter veröffentlichten 1963 eine Beschreibung des "Heparitinsulfat-Typs" der Hurlerschen Mucopolysaccharidose.

Charakteristisch für diese Form der Mucopolysacchari-

dose ist eine schwere geistige Störung bei relativ wenig auffälligen Veränderungen im übrigen Körper. Corneaeinschlüsse bestehen gewöhnlich nicht. SANFILIPPO et al. (1963) fanden bei ihren Untersuchungen bei einem von fünf Patienten Hornhautveränderungen. Hepatosplenomegalie, Verformung der Gelenke und röntgenologische Veränderungen sind nur gering ausgeprägt. Ein Zwergwuchs besteht nicht.

Biochemisch beweisend für den Typ SANFILIPPO ist die exzessiv hohe Ausscheidung von Heparitinsulfat. Chondroitinsulfat-A erscheint in kleinen Mengen im Urin, wogegen Chondroitinsulfat-B nur in Spuren nachweisbar ist. Eine Zusammenstellung von 10 Fällen publizierten SPRANGER et al. (1967).

Mucopolysaccharidose Typ IV - Morquio-Brailsford

1929 beschrieben MORQUIO in Uruguay und BRAILSFORD in Birmingham, England, gleichzeitig eine Dysostose, bei der ein stark ausgeprägter Zwergwuchs besteht und auffällige röntgenologische Veränderungen in Form von Osteoporose und Wirbelabplattungen nachweisbar sind. Die Intelligenz ist häufig völlig normal. Im Urin solcher Patienten fanden PEDRINI et al. 1962 größere Mengen von Keratosulfat, das bei den übrigen Mucopolysaccharidosen nur in Spuren oder gar nicht zu finden ist. Seitdem wird die Morquio'sche Erkrankung zu den Mucopolysaccharidosen gezählt. Betont werden muß, daß nur ein kleinerer Anteil der klinisch und röntgenologisch als Morquio'sche Krankheit zu klassifizierenden Dysostosen eine Keratosulfaturie aufweisen und daher in engerem Sinne als Mucopolysaccharidosen anzusprechen sind (MORQUIO-ULLRICH-Typ). Hierbei bestehen auch Corneatrübungen und ALDER-REILLY'sche Granulationen.

Mucopolysaccharidose Typ V - Spät-Hurler, Scheie-Syndrom

Der Begriff "Spät-Hurler" stammt von ULLRICH (1943). Er schilderte schon damals diese Form der Mucopolysaccharidose als eine enchondrale Wachstumsstörung mit Hornhauttrübungen wie bei dem Hurler-Syndrom, aber mit normaler Intelligenz und besserer Prognose. Auch SCHEIE (1962) beschreibt bei seinen Patienten eine normale bis überdurchschnittliche Intelligenz und eine wesentlich höhere Lebenserwartung als bei den übrigen bekannten Mucopolysaccharidosen. Biochemisch fallen bei der Mucopolysaccharidose Typ V eine vermehrte Ausscheidung von HS und CSB auf, wobei sich das CSB von dem bei Mucopolysaccharidosen im Kindesalter gefundenen chemisch unterscheiden soll.

Mucopolysaccharidose Typ VI - polydystropher Zwergwuchs

MAROTEAUX, LAMY und Mitarbeiter berichteten 1963 über eine neue Form der Mucopolysaccharidosen, bei der ein ausgeprägter Zwergwuchs und eine hohe Ausscheidung von Chondroitinsulfat-B im Vordergrund stehen, die Intelligenz aber normal ist.

Pseudo-Hurler (Mucopolysaccharidose ohne Mucopolysaccharidurie)

MAROTEAUX und LAMY beschrieben 1966 eine Variante der Hurlerschen Erkrankung, die sie Pseudo-Polydystrophie HURLER nannten. Es werden vier Fälle geschildert, die deutliche klinische Symptome des Hurler-Syndroms aufweisen, bei denen aber völlig normale sMPS-Ausscheidung im Urin gefunden wurden.

Wie auch beim echten Hurler-Syndrom, sind es die Skelettwachstumsstörungen, die die Eltern bemerken, gewöhnlich nicht vor dem zweiten bis dritten Lebensjahr. Der Minderwuchs ist erheblich. Der Kopf wirkt groß und

plump und scheint ohne Hals auf dem Thorax zu ruhen. Die Gesichtszüge sind plump, der Gesichtsausdruck ist blöde. Die Zähne sind schlecht; häufig bestehen Hörstörungen, die aber oft nicht bemerkt werden. Brustkorb und Wirbelsäule sind meist deformiert. Bei genauer Untersuchung findet man oft kleine Nabel- oder Leistenhernien. Die Hände sind plump, die Finger durch irreversible Kontrakturen deformiert. Die geistige Retardierung ist unterschiedlich; sie scheint nicht so rasch einzutreten wie beim echten Hurler-Syndrom oder beim Typ SANFILIPPO. Ebenso wie die Gesamtausscheidung ist das Verteilungsmuster der sauren Mucopolysaccharide im Urin normal, insbesondere wird keine vermehrte Exkretion von CSB gefunden.

McKUSICK et al. berichteten 1966 über eine Beobachtung, die sie als nicht klassifizierbare Verwandte der Mucopolysaccharidosen ansahen, und die mit der Beschreibung von MAROTEAUX und LAMY identisch ist.

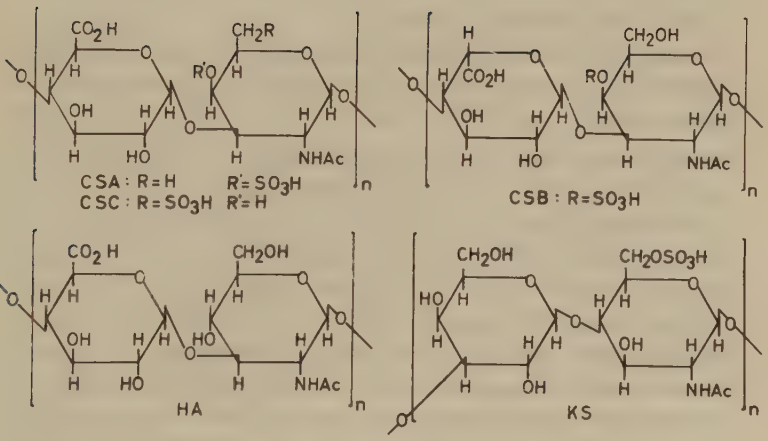
Der 61-jährige Patient, dessen Krankheitsbild 1966 von LANGER, KRONENBERG und GORLIN geschildert wurde, zeigte deutliche Symptome eines Hurler-Syndroms. Im Gegensatz zu den echten Mucopolysaccharidosen schied er jedoch normale Mengen von sMPS aus. Es fanden sich aber große Mengen eines bisher noch nicht definierten Glycoproteinmaterials im Urin. Die klinischen und röntgenologischen Veränderungen bei dem Patienten von LANGER et al. (1966) waren völlig gleich denen, die SCHINZ und FURTWÄNGLER (1928), HORSCH (1934), SCHMIDT (1938) und STENS (1938) bei einer deutschen Familie geschildert haben. Man muß annehmen, daß es sich bei diesen Patienten auch um ein Pseudo-Hurler-Syndrom gehandelt hat.

II. Chemie der sauren Mucopolysaccharide

Bei den sauren Mucopolysacchariden handelt es sich chemisch um anionische Heteropolysaccharide, die alter-

nierend eine Uronsäure und einen Aminozucker enthalten, wobei letzterer noch eine Sulfatgruppe bindet. Die Grundeinheit der Fadenmoleküle wird durch diese Disaccharide gebildet.

Abb. 1 Disaccharideinheiten der Mucopolysaccharide HS, CSA/C, CSB und KS



Dieses Strukturprinzip halten alle sMPS bis auf KS ein, das aus Galaktose und N-Acetylglucosamin besteht.

(Zusammenfassungen u.a. bei BRIMACOMBE und WEBBER 1964, BALAZC und JEANLOZ 1965 und GIBIAN 1959).

III. Genetik der Mucopolysaccharidosen

HALPERIN und CURTIS 1942 und BÖKER 1943 fanden, daß Blutsverwandtschaft der Eltern in Familien mit Mucopolysaccharidosen häufig vorkommt; allerdings sind auch Familien beschrieben, in denen vorangehende Generationen nie eine Mucopolysaccharidose gezeigt haben, obwohl in der gleichen Familiengeneration mehrere Geschwister verschiedenen Geschlechts von der Krankheit befallen sind.

NONNE berichtete 1925 über Konkordanz bei eineiigen Zwillingen, und CRAIG sah 1954 die Erkrankung bei Zwillingsbruder und -schwester.

Bei der von GASTEIGER und LIEBMANN 1937 beschriebenen Diskordanz handelte es sich vermutlich um zweieiige Zwillinge.

Eine ausführliche Prüfung der Angaben über 103 Familien in der Literatur lieferte JERVIS 1950. Er bemerkte allerdings nicht, wie McKUSICK feststellte, daß es die beiden Genotypen autosomal-rezessiv und geschlechtsgebunden-rezessiv gibt. In der von JERVIS analysierten Gruppe waren 93 erkrankte Kinder männlichen, 52 weiblichen Geschlechts. Bei 11 der 103 Familien ist es bekannt, daß Ehen zwischen Vetter und Kusine vorkamen, vermutlich ist das aber noch häufiger der Fall gewesen. Soweit bekannt ist, hat keiner dieser Patienten sich fortgepflanzt.

1961 veröffentlichten TELLER, ROSEVAER und BURKE Untersuchungsergebnisse, wobei gesunde Eltern von Kindern mit Hurler-Syndrom quantitativ abnorme Mengen von CSB im Harn ausschieden. Die Versuche wurden mit der Carbazol-Methode von DISCHE (1947) und der Naphthoresorcin-Methode von PELZER und STAIB (1957) zur Bestimmung

von Hexuronsäure durchgeführt. Es wurde darauf hingewiesen, daß die vermehrte CSB-Ausscheidung bei äußerlich gesunden Verwandten möglicherweise auf den heterozygoten Trägertypus der Erkrankung hinweisen könne.

DANES und BEARN publizierten 1965 Versuche, in denen mittels Toluidinblau O Mucopolysaccharide in Fibroblastenkulturen nachgewiesen wurden. Es zeigten sich bei drei Kindern mit Hurler-Syndrom metachromatische Granula. Auch bei Familienangehörigen dieser Kinder konnten solche Granula gefunden werden, was nach DANES und BEARN auf Heterozygotie oder Hemizygotie für das abnorme Gen hinweist.

In der zweiten, umfassenderen Arbeit wurden vier Familien mit Hurler-Syndrom unter Verwendung der Methode der Zellkultur nach PAUL (1959) untersucht. Die Hautfibroblasten von 7 Patienten mit der genannten Erkrankung zeigten metachromatische Granula, wenn sie mit Toluidinblau oder Alcianblau gefärbt wurden. Bei Normalpersonen waren diese Granula nicht nachweisbar. Bei vier der sieben Familien wurden bei klinisch gesunden Eltern Fibroblasten mit metachromatischen Granula gefunden, außerdem ließen sich "Gargoylzellen" nachweisen. Diese Befunde deuten auf eine Heterozygotie für das abnorme Gen hin.

Bei der geschlechtsgebundenen Form, dem Typ HUNTER, fanden sich beim Vater in drei Familien keine metachromatischen Granula, jedoch wurden bei den Müttern in den Fibroblasten Granula und "Gargoylzellen" angefärbt. Bei einer Familie konnte das abnorme Gen durch drei Generationen nichterkrankter Mitglieder verfolgt werden.

C Spezieller Teil

I. Methoden zum Nachweis saurer Mucopolysaccharide im Urin

1. Verschiedene Nachweismethoden

Eine Zusammenstellung verschiedener Nachweismethoden für sMPS findet sich bei TELLER (1964) und MELCHIOR, CLAUSEN und DYGGVE (1965).

Ursprünglich wurden die Mucopolysaccharide im Urin indirekt nachgewiesen, etwa durch die Trübung, die sie mit Albumin bilden (STEINESS 1961) oder durch das "phénomène d'obstacle" von DONAGGIO (HEREMANS 1957), bei welchem die sMPS die Präzipitation von Toluidinblau durch Ammoniummolybdat hindern. Eine andere Möglichkeit zum Nachweis von sMPS ist die Benzidin-Methode nach ASTRUP (1947).

Weiter kann man sich der Papierchromatographie bedienen, sowie der Elektrophorese des konzentrierten Urins bei p_H 8,6 (DYGGVE et al. 1962, HEREMANS et al. 1959, CLAUSEN und Mitarbeiter 1962).

In der vorliegenden Arbeit wurden die bei den Patienten und ihren phänotypisch normal erscheinenden Verwandten gefundenen Carbazol/Kreatininwerte mit den von TELLER et al. (1962) angegebenen Normalwerten verglichen. Zur Beurteilung der sMPS Muster, welche der prozentualen Verteilung der einzelnen sMPS-Fraktionen entsprechen, legten wir die von TELLER und KRÜGER (1967) publizierten Normalwerte zugrunde.

Zum Nachweis, daß es sich bei den eluierten Substanzen tatsächlich um saure Mucopolysaccharide handelt, bedienten wir uns der Dünnschichtchromatographien.

2. Die in der vorliegenden Arbeit verwandte Methode nach TELLER und ZIEMANN (1966)

Reagentien:

Dialysierschläuche 8 und 10 cm breit (Kalle)
Kochsalz, p.a. (Merck)
Eisessig, p.a. 99-100% (Merck)
Cetylpyridinchlorid (CPC) : Hexadecyl-pyridinium-chlorid, purum (Fluka)
Universalindikatorpapier
Konz. Isopropanol, p.a. 99,7% (Riedel De Haën, AG)
NaOH 0,05%
Dowex 1 x 2 200/400 mesh (Fluka, Ionenform :CL, Schüttelgewicht,0,72 g/cm^3, Feuchtigkeitsgehalt : 68-77%)
Carbazol, sublimiert (Fluka)
Konz. Schwefelsäure 95-97% (Merck)
Anthron (Merck)

Zur Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtfertigplatten (Merck)
gereinigtes HS, CSA und CSB
Ammoniumformiat, p.a. (Merck)
Ameisensäure, p.a. (Merck)
Isopropanol, p.a. (Merck)
Alcianblau Chroma
Essigsäure DAB 6 (Merck).

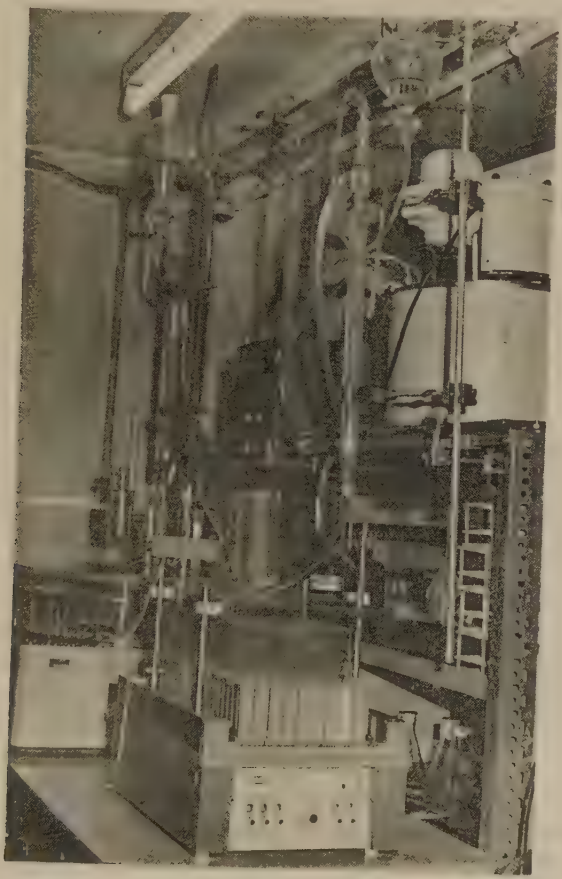
Von dem vollständig gesammelten 24-Stunden-Urin werden 30 ml zur sMPS-Gesamtbestimmung (s.u.) und 5 ml zur Kreatininbestimmung abgenommen. Die restliche Urinmenge, sowie die 30 ml läßt man in Zellophanschläuchen 24 Stunden gegen physiologische Kochsalzlösung dialysieren. Es ist erforderlich, die NaCl-Lösung während der 24 Stunden mehrmals zu wechseln, um in der ganzen Zeit ein maximales Konzentrationsgefälle aufrecht zu erhalten. KRÜGER stellte 1967 fest, daß bei längerer Dialyse die

Gefahr der Substanzzersetzung besteht. Anschließend an die Dialyse wird der gewöhnlich leicht saure oder alkalische Urin mit Eisessig auf pH 5 eingestellt und es werden zur Fällung der sMPS zu je 30 ml Urin 1 ml 5%ige Cetylpyridinchlorid-Lösung zugesetzt. Bei 4°C schlägt sich am Boden des Gefäßes ein CPC-sMPS-Komplex nieder. Durch scharfes Zentrifugieren bei 3000 U/Minute wird das Präzipitat abzentrifugiert; den Überstand verwirft man. Zur Reinigung von unspezifischen Substanzen wird der Bodensatz 3mal mit NaCl-gesättigter 95%iger Äthanollösung gewaschen. In getrocknetem Zustand kann man die gewaschenen Mucopolysaccharide bis zu einem halben Jahr im Kühlschrank aufheben, ohne daß eine Veränderung eintritt. Normalerweise verarbeitet man die ausgefällten Mucopolysaccharide aber sofort weiter, indem man das Präzipitat in 4 ml 0,05 n NaOH aufnimmt und zur vollständigen Lösung 8 Stunden bei Zimmertemperatur stehen läßt. Unmittelbar vor der Säulenchromatographie werden die nicht in der wässrigen Lösung gelösten Bestandteile, bei denen es sich mit größter Wahrscheinlichkeit nicht um Mucopolysaccharide handelt, scharf abzentrifugiert.

Die von der Gesamturinmenge abgenommenen 30 ml Urin unterwirft man bis zu diesem Zeitpunkt genau demselben Aufarbeitungsgang.

Säulenchromatographie

Abb. 2 Versuchsanordnung mit Fraktionensammler, Säule und Thermostat



Erläuterung der einzelnen Teile:

1. Fraktionssammler
2. Chromatographie-Säule mit Wassermantel
3. Thermostat
4. Scheidetrichter

Die benötigte Säule ist 44 cm lang; sie hat einen inneren Durchmesser von 1 cm und ist von einem Wassermantel umgeben, dessen Temperatur von einem Thermostaten konstant auf 26 Grad gehalten wird. Von dem sich nach unten verjüngenden Ende der Säule führt ein Schlauch von ca. 1,5 mm Durchmesser zum Tropfgestell des Fraktionensammlers. Das Lumen des Schlauches und damit die Tropfgeschwindigkeit sind durch eine Schraubklemme zu regulieren. Vor dem Gießen der Säule wird deren unteres Ende mit angefeuchteter Watte verstopft, die mit einem Glasstab vorsichtig durch eine 10 cm hoch in der Säule stehende Wasserschicht geschoben wird. So lange bleibt die Schraubklemme geschlossen. Das Einfüllen der Aufschwemmung von Dowex 1 x 2 in Wasser muß homogen und blasenfrei erfolgen. Dazu wird die Schraubklemme gelockert, so daß die überflüssige Wassermenge ablaufen kann und die Harzpartikel gleichmäßig sedimentieren. Dabei ist darauf zu achten, daß der Dowexspiegel immer etwas unter dem Wasserspiegel bleibt, da beim Trockenlaufen der Säule Risse im Harz entstehen, wodurch keine sichere Trennung der sMPS mehr gewährleistet ist.

Nach Fertigstellung der Säule und der zur Elution erforderlichen Kochsalzlösungen in den Konzentrationen 0,5 n, 1,25 n, 1,5 n, 2,0 n und 3,0 n, kann die sMPS-Lösung aufgetragen werden. Vorher nimmt man von dem sMPS-Material 3 x 0,1 ml zur Carbazol-Gesamtbestimmung ab.

Die NaCl-Lösungen werden nacheinander mit Hilfe eines Scheidetrichters, der durch einen PVC-Schlauch mit der Säule verbunden ist, auf die Säule gebracht. Die Elutionsgeschwindigkeit liegt bei 7 Sekunden pro Tropfen. Für jede Fraktion läßt man 6 ml abtropfen. Von der 0,5 n NaCl-Lösung, mit der unspezifische Verunreinigungen eluiert werden, sammelt man 5 bis 7 Fraktionen, von der 1,25 n Lösung mit der vorwiegend HS eluiert wird,

12 Fraktionen, von der 1,5 n, mit der CSA/C eluiert wird, 18 bis 20 Fraktionen, von der 2,0 n Lösung, mit der überwiegend CSB ausgeschwemmt wird, 12 Fraktionen und von der 3,0 n Lösung, bei der das meist nur in geringen Spuren nachweisbare KS eluiert wird, läßt man 10 Fraktionen laufen. Man kann bei allen Fraktionen die obere Grenze über-, nicht aber die untere unterschreiten. Im letzteren Fall wäre eine exakte Trennung der sMPS nicht mehr gewährleistet.

Carbazolreaktion zur Hexuronsäurebestimmung

Der Nachweis der sMPS erfolgt indirekt durch Messung der Farbreaktion, die Hexuronsäuren mit Carbazol ergeben. Die Hexuronsäuren werden durch Hydrolyse aus den sMPS freigesetzt. Dazu unterwirft man das Eluat folgendem Arbeitsgang: Von jeder Fraktion wird 1 ml entnommen und unter kräftigem Schütteln mit 6 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Im Glyzerinbad erhitzt man die Lösung für 20 Minuten auf 100°C und kühlt sie anschliessend schnell ab. Dann gibt man zu jedem Röhrchen unter kräftigem Schütteln 0,2 ml einer 0,1%igen alkoholischen Carbazollösung. Nach zweistündigem Stehenlassen im Dunkeln wird die entstehende blaßrosa bis dunkelviolette Farbe bei 530 mu im Coleman-Spektro-Photometer gegen einen Nullwert (1 ml aqua dest. + 6 ml H_2SO_4 + 0,2 ml Carbazollösung) gemessen. Die gemessenen Werte werden in einem Elutionsdiagramm graphisch dargestellt. Demselben Arbeitsgang unterwirft man die vorher abgenommenen 3 x 0,1 ml sMPS-Lösung, nachdem man sie auf 1 ml mit aqua dest. aufgefüllt hat. Man fügt nur zu 2 Röhrchen Carbazol hinzu und zieht von diesen bei der Messung den Substanz-Nullwert des dritten Röhrchens ab. Mit der beschriebenen Carbazolreaktion sind nur HS, CSA/C und CSB nachweisbar.

Zum Nachweis von Keratosulfat bedient man sich der Anthronreaktion zur Hexosebestimmung.

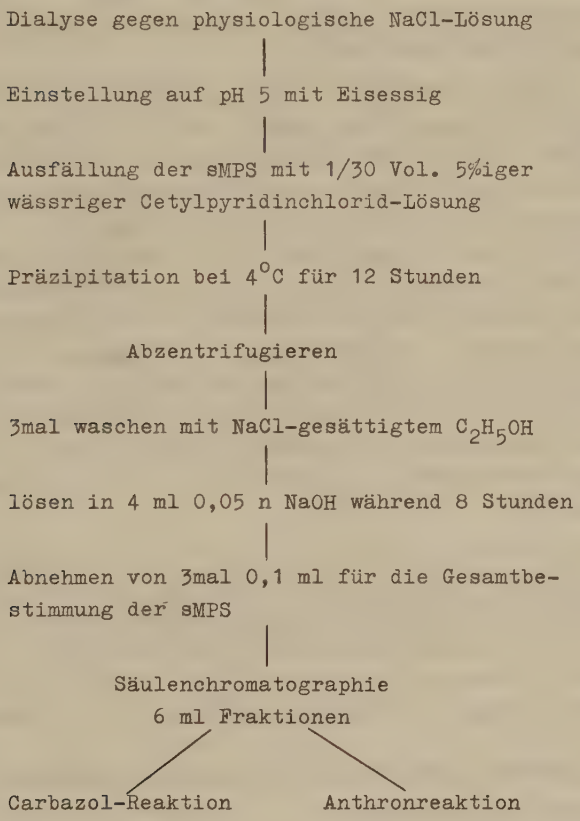
Die am Anfang abgenommenen 30 ml Urin werden genauso behandelt wie die übrige sMPS-Lösung, nur daß sie nicht über die Säule laufen. Dieser Vorversuch dient der allgemeinen Orientierung, in welcher Menge sMPS vorhanden ist. Aus der Höhe des Carbazol-Kreatinin-Quotienten, kann auf das Vorliegen einer Mucopolysaccharidose geschlossen werden. Der Quotient berechnet sich aus mg - sMPS - Hexuronsäure dividiert durch g-Kreatinin. Die Kreatinin-Bestimmung erfolgte nach der üblichen, in der Eppendorf-Photometer-Sammlung angegebenen Methode.

Anthronreaktion zur Hexosebestimmung

Es handelt sich um eine Farbreaktion zum Nachweis von gebundenen Hexosen, die in Form von Galaktose im Keratosulfat vorliegen. Je 1 ml der mit 3 n NaCl-Lösung eluierten Fraktion wird mit 6 ml Anthronreagenz versetzt. Die Reaktion muß im Eisbad ablaufen und das Reagenz jedesmal neu angesetzt werden. Man löst dazu 1 g Anthron in 475 ml konzentrierter Schwefelsäure und füllt vorsichtig im Eisbad auf 600 ml mit aqua bidest. auf. Man mißt den entstehenden grünlichen Farbton bei 620 mu Wellenlänge im Coleman-Spektro-Photometer.

Weitere Einzelheiten über die Carbazol- und Anthronreaktion finden sich bei TELLER und ZIEMANN (1966).

Zusammenfassung des Aufarbeitungsganges



Dünnschichtchromatographie

Zum Nachweis, daß es sich bei den eluierten Substanzen tatsächlich um sMPS handelt, bedienten wir uns der Dünnschichtchromatographie.

Dazu werden auf Dünnschichtchromatographie-Platten in Abständen von einem Zentimeter 2 cm vom unteren Rand entfernt, jeweils der sMPS-Extrakt neben ein Gemisch gereinigter sMPS aufgetragen. Die Auftragslinien dürfen nicht breiter als 2 mm sein. Wir bedienten uns zum Auftragen kleiner Polyäthylenkapillaren. Da die Substanz nicht auf einmal aufgetragen werden kann, trockneten wir sie zwischendurch im Luftstrom. Die beschickten Platten werden in einer Kammer nach vorheriger Sättigung entwickelt. Das Laufmittel besteht aus einem Ammoniumformiatpuffer (0,04 n, pH 4,3)-Isopropanolgemisch (60:40 bzw. 52:48). Die Laufzeit beträgt etwa 5 bis 6 Stunden. Mindestens alle drei Wochen muß das Lösungsmittelsystem erneuert werden.

Im Anschluß an die Entwicklung werden die Platten getrocknet und 7 Minuten lang in eine 1%ige Lösung von Alcianblau in Essigsäure/Wasser getaucht. Anschließend werden sie in konz. Essigsäure, Essigsäurewasser 1:1 und Leitungswasser jeweils 15 Minuten unter leichter Bewegung entfärbt.

2a. Genauigkeit der Methode der säulenchromatographischen Fraktionierung

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit und der Streubreite der Methode mischten wir fünf 24-Stunden-Urine von gesunden Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren, teilten das Gemisch anschließend in fünf gleiche Teile und arbeiteten diese unter gleichen Bedingungen nach der vorstehenden Methode auf. In Tab. 1 sind die Versuchsergebnisse dargestellt:

Tab. 1 Reproduzierbarkeit der säulenchromatographischen Fraktionierung saurer Mucopolysaccharide in einem Sammelurin

Versuch	Carb.abs. mg/24 Std.	HS (%)	CSA/C (%)	CSB (%)
1	0,860	30,90	60,20	8,90
2	0,852	30,90	58,80	10,30
3	0,908	32,10	57,60	10,30
4	0,772	31,40	58,80	9,80
5	0,800	30,00	59,00	11,00
	$M = 0{,}838 \pm 0{,}047$	$M = 31{,}06 \pm 0{,}688$	$M = 58{,}88 \pm 0{,}826$	$M = 10{,}06 \pm 0{,}825$

Es fanden sich bei der Auswertung der Ergebnisse für die Carbazolgesamtbestimmung eine Standardabweichung von $s = \pm 0{,}0476$ und ein Stichprobenfehler des Mittelwertes von $s_M = \pm 0{,}0213$.

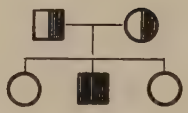
Die Standardabweichung für die verschiedenen Mucopolysaccharide betrug: HS $\pm$ 0,688, CSA $\pm$ 0,826, CSB $\pm$ 0,825. Der Stichprobenfehler des Mittelwertes war:

HS $\pm$ 0,0213, CSA $\pm$ 0,308, CSB $\pm$ 0,369.

II. Eigene Versuche

1. Familie G.

Stammbaum:



Das 4-jährige Kind Matthias fiel schon als Säugling durch ein angeborenes Glaukom mit Corneatrübungen auf. Es ist das zweite von drei Geschwistern. Die beiden anderen Kinder sind klinisch gesund. Der Patient hat einen Hydrocephalus, riesenhaft schuhförmig ausgezogene Sella turcica, keilförmig nach ventral abgeflachten zweiten Lendenwirbelkörper, und dadurch bedingte Kyphose der Lendenwirbelsäule. Die Milz ist erheblich vergrößert, und die systolischen Blutdruckwerte liegen über 200 mm. Das Kind ist geistig stark retardiert.

Tab. 2 zeigt tabellarisch zusammengefaßt die sMPS-Verteilung von dem erkrankten Kind, seinen gesunden Eltern und Geschwistern.

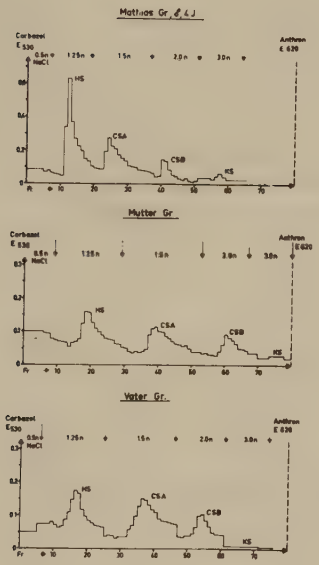
C/K-Quotient und prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide bei dem Patienten Matthias G., seinen gesunden Eltern und Geschwistern.

Name	Gesamtausscheidung: mg-sMPS-Hexuronsäure / g-Kreatinin	Prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide HS	CSA/C	CSB	KS
Matthias 4 J.	66,0	49,0	41,0	10,0	Spur
Regine 6 J.	8,9	18,5	62,5	19,0	-
Christian 1J.	14,4	34,0	53,5	12,5	-
Vater	1,8	38,0	45,5	16,5	-
Mutter	2,9	45,0	36,0	19,0	-

- Eindeutig pathologische Werte in dieser und den nachfolgenden Tabellen sind unterstrichen. -

Die Elutionsdiagramme vom Patienten und seinen Eltern sind in Abb. 3 dargestellt.

Abb. 3 Graphisch dargestellte Verteilung der sMPS bei Familie G.



Biochemisch handelt es sich bei dieser Familie um einen Typ Hurler.

2. Familie P.

Stammbaum:

Den Eltern des jetzt 5-jährigen Markus fiel mit 1 1/2 Jahren ein Entwicklungsstillstand des Jungen auf. Das Kind ist jetzt etwas größer als dem Alter entsprechend und erheblich übergewichtig. Es fällt ein typisches Gargoyl-Gesicht auf. Die Leber ist 4 cm unterhalb des Rippenbogens tastbar, die Milz stößt am Rippenbogen an. Es besteht eine leichte Sitzkyphose, Kontrakturen sind nicht vorhanden. Im Bereich der Brustwirbelsäule und der LWS sind die Wirbel diskoid verformt. Das Pneumencephalogramm zeigt einen Hydrocephalus internus und externus. Corneatrübungen sowie Aldersche Granulationen können nicht nachgewiesen werden. Der I.Q. beträgt 44[1]. Die sMPS-Untersuchungen von Patient, Eltern und der gesunden Schwester ergab die in Tab. 3 zusammengestellten Werte:

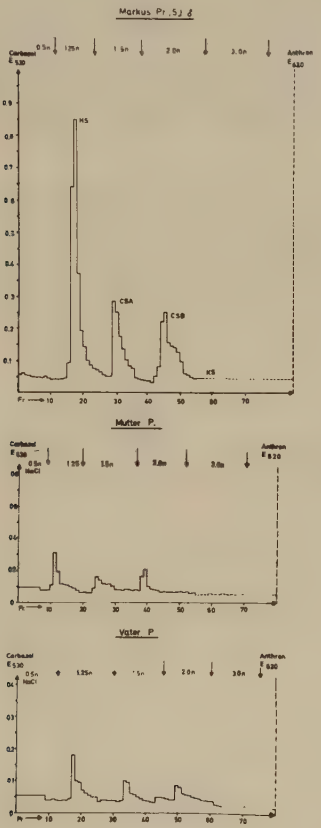
Tab. 3 C/K und prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide des Patienten Markus, seiner klinisch gesunden Schwester und Eltern

Name	Gesamtausscheidung: mg sMPS-Hexuronsäure / g-Kreatinin	Prozentuale Verteilung der sMPS HS	CSA/C	CSB	KS
Markus 5 J.	96,0	56,0	21,8	22,2	Spur
Bettina 2 J.	9,9	12,5	76,6	10,8	-
Vater	1,8	44,5	28,4	27,1	-
Mutter	2,7	41,2	30,5	28,3	-

1) Für die Überlassung der klinischen Daten danken wir Frau Dr. E. ECKERT-HUSEMANN, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Univ. Marburg/Lahn (Dir.Prof. Dr. H. STUTTE).

Die Elutionsdiagramme des erkrankten Kindes und seiner Eltern sind in Abb. 4 dargestellt.

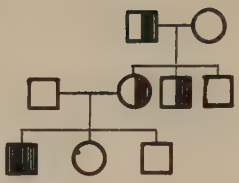
Abb. 4 Graphisch dargestellte Verteilung der sMPS bei Familie P.



Auch diese Familie ist dem Typ Hurler zuzuordnen.

3. Familie B.

Stammbaum:



Der 10-jährige Lothar entwickelte sich bis zu seinem vierten Lebensjahr unauffällig. Von da an traten allmählich zunehmende Bewegungseinschränkungen der Finger-, Ellenbogen- und Schultergelenke auf. Aus der Anamnese wird über rezidivierende katarrhalische Infekte berichtet.

Jetzt besteht ein deutlicher Minderwuchs, Schwerhörigkeit und eine Hepatomegalie. Hornhauttrübungen und Aldersche Granulationen finden sich nicht. Der I.Q. liegt auffälligerweise mit 108 im Bereich der Norm.

Eltern, Großeltern und Onkel des Patienten sind phänotypisch normal.

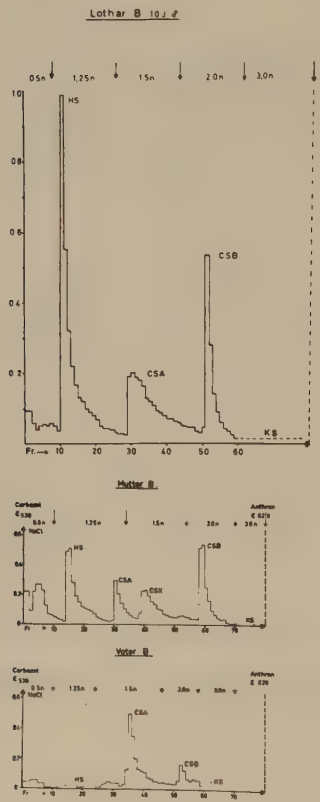
Die Mucopolysacchariduntersuchungen bei dem Patienten und seinen phänotypisch normalen Angehörigen ergaben die in Tabelle 4 dargestellten Werte:

Tab. 4 C/K und prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide bei dem Patienten Lothar, seinen klinisch gesunden Geschwistern, Eltern, Großeltern mütterlicherseits und zwei Brüdern der Mutter.

Name		Gesamtausscheidung: mg sMPS-Hexuronsäure / g Kreatinin	Prozentuale Verteilung der sMPS HS	CSA/C	CSB	KS
Lothar	10 J.	32,0	33,7	34,0	32,3	Spur
Schwester	9 J.	15,0	10,2	78,0	11,8	-
Bruder	5 J.	10,4	29,5	59,3	10,2	-
Vater	39 J.	2,6	4,4	79,5	16,1	-
Mutter	37 J.	1,5	23,5	16,1	51,4	-
Großvater mütterl.		1,0	6,5	55,5	38,0	-
Großmutter mütterl.		1,2	24,2	60,3	15,5	-
Bruder H. d. Mutter		1,3	29,3	38,0	32,7	-
Bruder G. d. Mutter		1,4	17,5	53,0	29,5	-

Die Elutionsdiagramme vom Patienten und seinen Eltern sind in Abb. 5 dargestellt.

Abb. 5 Graphisch dargestellte Verteilung der sMPS bei Familie B.



Die Ergebnisse zeigen bei dieser Familie einen Typ Hunter.

4. Familie Gö.

Stammbaum:

Der 4-jährige Ralf, einziges Kind seiner Eltern, weist klinisch deutliche Zeichen einer Mucopolysaccharidose auf: ein relativ leicht ausgeprägtes Gargoyl-Gesicht, Skelettdeformierungen in Form von Verkleinerung und Subluxation des 2. LWK, Minderwuchs, Hepato- und Splenomegalie und geistiger Retardierung. Es können keine Hornhauttrübungen nachgewiesen werden, ebenso fehlen Aldersche Granulationen. Die säulenchromatographischen Untersuchungen der 24-Stunden-Urine des kleinen Patienten und seiner normal erscheinenden Eltern ergab die in Tabelle 5 zusammengefaßten Werte:

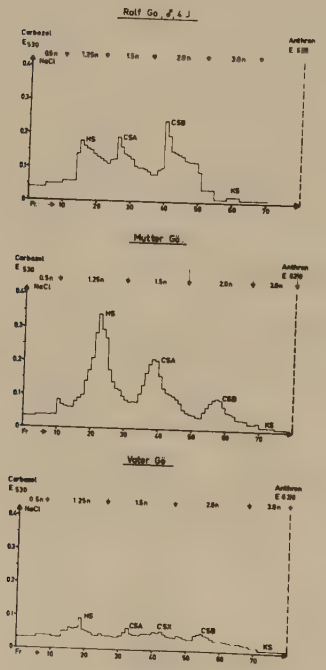
Tab. 5 C/K-Quotient und prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide bei dem Patienten Ralf Gö. und seinen phänotypisch normalen Eltern

Name	Gesamtausscheidung: mg-sMPS-Hexuronsäure / g-Kreatinin	Prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide			
		HS	CSA/C	CSB	KS
Ralf 4 J.	61,5	35,0	31,5	33,5	Spur
Vater	1,06	(35,5)+	(33,0)+	(31,5)+	-
Mutter	3,7	50,0	33,0	17,0	-

+Auswertung wegen geringer Menge nicht sicher.

Die Elutionsdiagramme vom Patienten und seinen Eltern sind in Abb. 6 dargestellt.

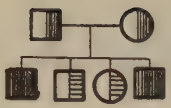
Abb. 6 Graphisch dargestellte Verteilung der sMPS bei Familie Gö.



Auch hierbei handelt es sich um einen Typ Hunter.

5. Familie H.

Stammbaum:



Der 14-jährige Rolf und der 5-jährige Hanspeter, erstes und viertes Kind gesunder Eltern, fallen durch geringgradig ausgebildetes Wasserspeier-Gesicht und deutlichen Minderwuchs auf. Es bestehen Skelettdeformierungen in Form von plumpen, kleinen Händen, eine Verkleinerung und Subluxation des 2. LWK. Die Sella turcica ist vergrößert. Es besteht eine Hepatomegalie und eine geringgradige Milzvergrößerung. Der 14-jährige Junge ist stark schwerhörig und benutzt ein Hörgerät. Das jüngere Kind leidet unter häufigen Infektionen der oberen Luftwege. Aldersche Granulationen und Corneaeinschlüsse können bei beiden Patienten nicht nachgewiesen werden. Die geistigen Fähigkeiten sind praktisch normal. Die übrigen Geschwister und die Eltern der Patienten sind klinisch unauffällig.

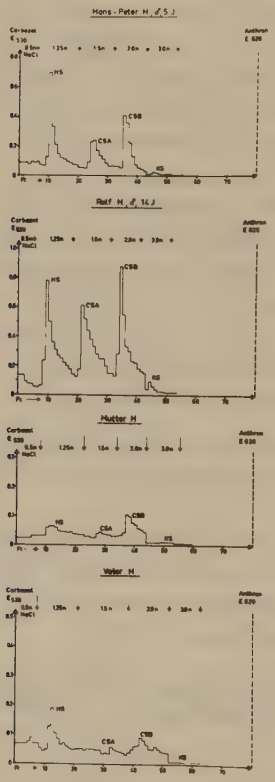
Tab. 6 zeigt tabellarisch zusammengefaßt die sMPS-Verteilung bei den beiden Patienten, ihren Eltern und Geschwistern.

Tab. 6 C/K-Quotient und prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide bei den Patienten Rolf und Hanspeter H., sowie deren klinisch gesunden Eltern und Geschwistern.

Name	Gesamtausscheidung: mg-sMPS-Hexuronsäure / g-Kreatinin	Prozentuale Verteilung der sMPS HS	CSA/C	CSB	KS
Rolf 14J.	20,8	33,3	35,5	31,2	Spur
Hansp. 5J.	22,2	39,9	28,1	32,0	Spur
Harald 13J.	2,7	21,0	49,0	30,0	-
Bärbel 11J.	4,5	18,5	60,0	21,5	-
Vater	1,7	50,3	21,4	28,3	-
Mutter	3,5	32,6	21,9	45,5	-

Die Elutionsdiagramme der beiden Patienten und ihrer Eltern sind in Abb. 7 dargestellt.

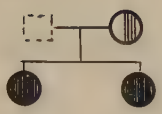
Abb. 7 Graphisch dargestellte Verteilung der sMPS bei Familie H.



Familie H. ist ebenfalls zum Typ Hunter zu rechnen.

6. Familie J.

Stammbaum:



Die 4-jährige Birgit[1)] wird wegen deutlich retardierter Entwicklung der geistigen und statischen Funktionen vorgestellt. Die Mutter klagt über einen wochenlang bei dem Kind bestehenden Schnupfen. Der Kopf ist groß, es fallen eine für eine Mucopolysaccharidose typische Verbreiterung des Augenabstandes und eine eingesunkene, breite Nasenwurzel auf. Leber und Milz sind stark vergrößert. Die Extremitäten sind auffällig kurz. Der 2. LWK ist nach vorne abgeflacht.

Das Kind ist hochgradig debil.

Von der ein Jahr älteren Schwester Gabriele wird berichtet, daß sie äußerlich große Ähnlichkeit mit der Schwester, also ebenfalls ein Gargoyl-Gesicht hat, hochgradig debil ist und eine Hepatosplenomegalie hat.

Da beide Mädchen unehelich sind, war es leider nicht möglich, 24-Stunden-Urin von dem mutmaßlichen Vater zu bekommen; er soll aber der Vater beider Kinder sein.

Tab. 7 zeigt zusammengefaßt die sMPS-Verteilung bei den beiden Patientinnen und ihrer Mutter.

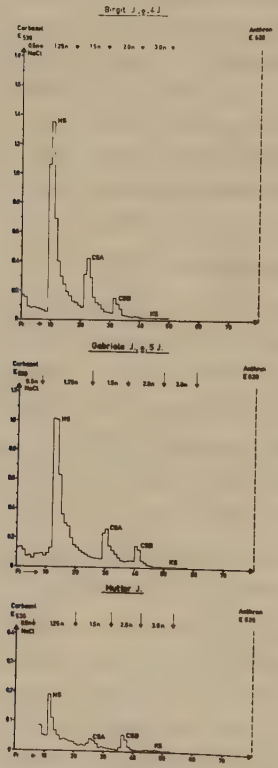
Tab. 7 C/K und prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide bei den Kindern Birgit und Gabriele J. und ihrer klinisch gesunden Mutter

Name	Gesamtausscheidung: mg sMPS-Hexuronsäure / g-Kreatinin	Prozentuale Verteilung der sMPS HS	CSA/C	CSB	KS
Birgit 4 J.	76,5	71,0	23,2	5,8	-
Gabriele 5 J.	48,0	76,2	17,2	6,7	-
Mutter	1,05	64,1	19,1	16,8	-

1) Für die Überlassung der klinischen Daten der beiden Kinder danken wir Frl.Dr.med.GLATZEL und Herrn Dr.med. KALLFELZ, Univ.-Kinderklinik Bonn (Dir. Prof.Dr. H. HUNGERLAND)

Die Elutionsdiagramme der beiden Schwestern und ihrer Mutter sind in Abb. 8 dargestellt.

Abb. 8 Graphisch dargestellte Verteilung der sMPS bei Familie J.



Diese Familie ist dem Typ Sanfilippo zuzuordnen.

7. Familie O.

Stammbaum:

Die Geschwister Ulrike (3 1/2 J.) und Christine (1 1/2) werden zusammen vorgestellt. Den Eltern war bis dahin nur die ältere Tochter aufgefallen. Diese wurde wegen geistiger Retardierung und Erziehungsschwierigkeiten überwiesen.[1)]

Es fällt bei beiden Kindern das typische Hurler-Gesicht mit breitem Augenabstand, eingesunkener Nasenwurzel, tief ansetzenden Ohren und großem Mund auf. Beide Kinder sind sehr schreckhaft und ängstlich und leisten bei der Untersuchung stärksten Widerstand.

Von den Eltern wird berichtet, daß die Kinder schon seit frühester Jugend unter häufigen Infekten der oberen Luftwege leiden.

Der Kopf ist bei beiden groß, die Sella turcica röntgenologisch verbreitert. Corneatrübungen sind bei der Spaltlampenuntersuchung nicht nachweisbar. Die Extremitäten sind kurz, die Hände schlank. Es besteht eine charakteristische Kyphose im Bereich der LWS. Die Leber ist deutlich vergrößert, die Milz stößt am Rippenbogen an. Auffällig sind weiterhin der Minderwuchs und die erhebliche geistige Retardierung, die besonders bei dem größeren Mädchen bemerkbar ist.

Tab. 8 zeigt die sMPS-Werte bei Eltern und beiden Kindern.

---

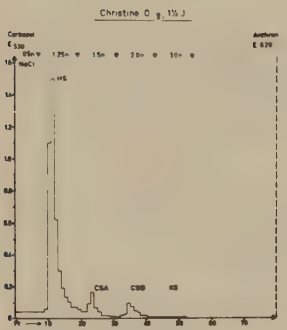
1) Für die freundliche Mitarbeit danken wir Frau Dr. med. E.ECKERT-HUSEMANN der Univ.Marburg/Lahn in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie (Dir.Prof.Dr.H. STUTTE).

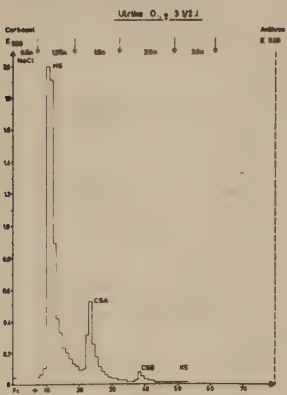
Tab. 8 C/K und prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide bei den Patienten Ulrike und Christine und deren klinisch gesunden Eltern

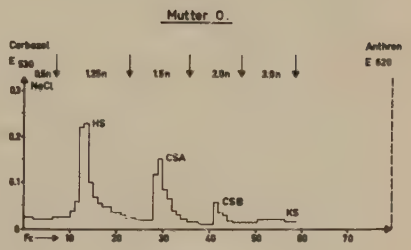
Name	Gesamtausscheidung: mg sMPS-Hexuronsäure / g-Kreatinin	Prozentuale Verteilung der sMPS			
		HS	CSA/C	CSB	KS
Ulrike 3 1/2J.	48,0	80,0	16,6	2,6	-
Christine 1 1/2	51,0	85,5	8,2	6,3	-
Vater	1,25	35,0	50,5	14,5	-
Mutter	1,33	52,0	35,2	12,8	-

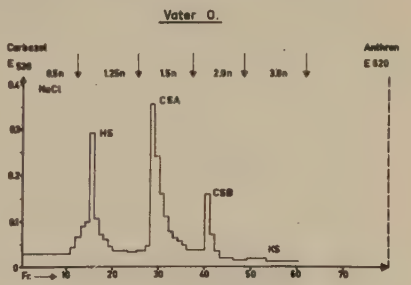
Die Elutionsdiagramme der beiden Schwestern und ihrer Eltern sind in Abb. 9 dargestellt.

Abb. 9 Graphisch dargestellte Verteilung der sMPS bei Familie O.









Auch bei dieser Familie handelt es sich um einen Typ Sanfilippo.

8. Familie W.

Stammbaum:

Bei der acht Jahre alten Petra, der ersten von drei Schwestern, war die frühkindliche Entwicklung normal.[1] Im Alter von fünf Jahren kam es zu einer Verschlechterung der Sprechfähigkeit. Das Kind verfiel geistig mehr und mehr.

Das Kind ist zu groß und zu schwer für sein Alter. Die Gesichtszüge sind typisch wasserspeierartig verzerrt und grob. Es ist eine mäßige Kontraktur der Ellenbogengelenke und eine leichte Sitzkyphose der LWS vorhanden. Die Leber ist vergrößert. Corneatrübungen können nicht nachgewiesen werden. Hämatologisch wurden Aldersche Granulationen gefunden.

Tab. 9 zeigt die sMPS-Verteilung von Patientin, Eltern und den beiden Schwestern.

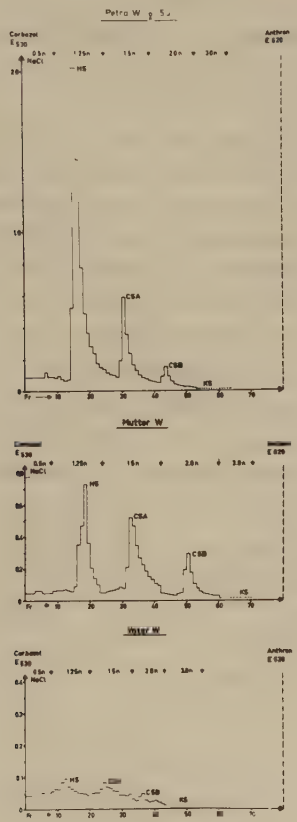
Tab. 9 C/K und prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide bei dem Kind Petra, seinen klinisch gesunden Geschwistern und Eltern

Name	Gesamtausscheidung: mg sMPS-Hexuronsäure / g-Kreatinin	Prozentuale Verteilung der sMPS HS	CSA/C	CSB	KS
Petra 8 J.	58,5	76,0	19,5	4,5	-
Dagmar 6 J.	5,0	31,5	58,5	10,0	-
Ursula 2 J.	5,7	34,2	56,0	9,8	-
Vater	1,36	44,5	39,5	16,0	-
Mutter	1,28	43,0	41,5	15,5	-

1) Für die Überlassung der klinischen Daten danken wir Frau Dr.E.ECKERT-HUSEMANN, Jugendpsychiatrie, Marburg (Dir.Prof.Dr.STUTTE).

Die Elutionsdiagramme der Patientin und ihrer Eltern sind in Abb. 10 dargestellt.

Abb. 10 Graphisch dargestellte Verteilung der sMPS bei Familie W.



Bei Familie W. liegt ebenfalls ein Typ Sanfilippo vor.

9. Familie Sch.

Stammbaum:

Das jetzt 10-jährige Kind Cornelia, ältestes von drei Geschwistern, entwickelte sich bis zu seinem 6. Lebensjahr normal. Von da an verlernte es schnell zu sprechen und verfiel geistig völlig.

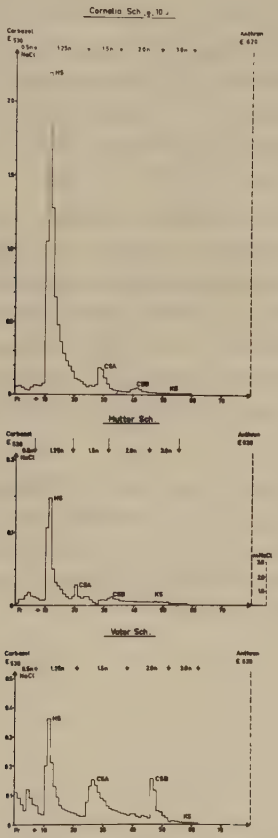
Das Mädchen hat ein schmales Gesicht, Kyphose im Bereich der LWS, kurze Extremitäten mit schlanken Händen. Die Leber ist deutlich vergrößert. Corneatrübungen konnten bei der Spaltlampenuntersuchung nicht gefunden werden. In allen Leukocyten ließen sich Einschlüsse nachweisen, die an Aldersche Granulationen erinnerten. Tabelle 10 zeigt die sMPS Verteilung bei der Patientin, ihren Eltern und beiden Geschwistern.

Tab. 10 C/K und prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide bei dem Kind Cornelia, seinen klinisch gesunden Eltern und Geschwistern.

Name	Gesamtausscheidung: mg sMPS-Hexuronsäure / g-Kreatinin		Prozentuale Verteilung der sMPS			
			HS	CSA/C	CSB	KS
Cornelia	10 J.	21,0	82,5	17,5	Spur	Spur
Bruder	9 J.	11,1	21,5	63,0	15,5	-
Schwester	5 J.	3,8	13,0	52,5	34,0	-
Vater		3,3	56,4	28,8	14,8	-
Mutter		3,0	89,0	11,0	Spur	-

Die Elutionsdiagramme des erkrankten Mädchens und seiner Eltern sind in Abb. 11 dargestellt.

Abb. 11 Graphisch dargestellte Verteilung der sMPS bei Familie Sch.



Auch bei Familie Sch. handelt es sich um einen Typ Sanfilippo.

10. Familie R.

Stammbaum:

Die ausgesprochen unleidliche, weinerliche Christa, 3 1/2 Jahre alt, wird von ihren Eltern wegen eines allgemeinen Entwicklungsrückstandes vorgestellt. Nach dem äußeren Aspekt mit Gargoyl-Gesicht, Kyphose, plumpen Extremitäten und Händen liegt der Verdacht auf eine Mucopolysaccharidose nahe.

Das Kind spricht nicht und läuft nur unsicher an der Hand. Es leidet nach Angaben der Eltern unter sehr häufigen Infekten der oberen Luftwege. An beiden Ellenbogengelenken bestehen Kontrakturen. Leber und Milz sind vergrößert. Mit der Spaltlampe werden in beiden Hornhäuten feinste Trübungen nachgewiesen.[1)] Im Blutausstrich fallen Aldersche Granulationen in einigen Leucocyten auf.

Auffälligerweise zeigt die wiederholte Untersuchung des 24-Stunden-Urins eine normale Ausscheidung und Verteilung der sMPS. In Tabelle 11 sind die sMPS-Werte des Kindes und beider Eltern zusammengefaßt. Geschwister sind nicht vorhanden.

---

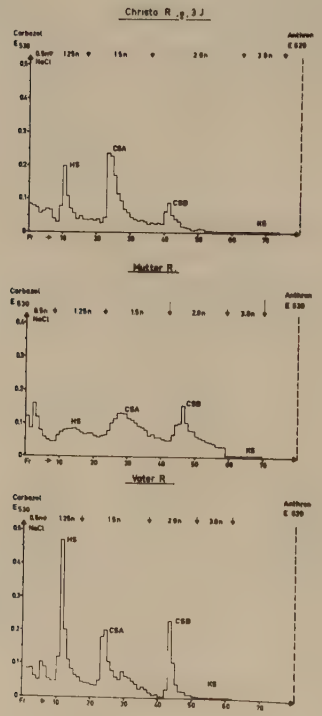
1) Für die Spaltlampenuntersuchungen danken wir Herrn Prof.Dr.NEUBAUER, Univ.-Augenklinik Marburg, (Dir.Prof.Dr.STRAUB)

Tab. 11 C/K und prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide bei dem Kind Christa und seinen klinisch gesunden Eltern

Name	Gesamtausscheidung: mg sMPS-Hexuronsäure / g-Kreatinin	Prozentuale Verteilung der sMPS			
		HS	CSA/C	CSB	KS
Christa 3 1/2 J.	9,9	29,0	56,0	15,0	Spur
Vater	1,5	50,0	32,0	18,0	-
Mutter	1,1	31,0	43,0	26,0	-

Die Elutionsdiagramme des Kindes und seiner Eltern sind in Abb. 12 dargestellt.

Abb. 12 Graphisch dargestellte Verteilung der sMPS bei Familie R.



Diese Familie ist als Sonderfall dem Typ Pseudo-Hurler zuzuordnen.

11. Familie He.

Stammbaum:

Von der Familie He. konnten wir leider keine klinischen Angaben über die erkrankten Kinder erhalten. Nach den kurzen Schilderungen des Hausarztes handelt es sich dem äußeren Aspekt nach um ein typisches Hurler-Syndrom.

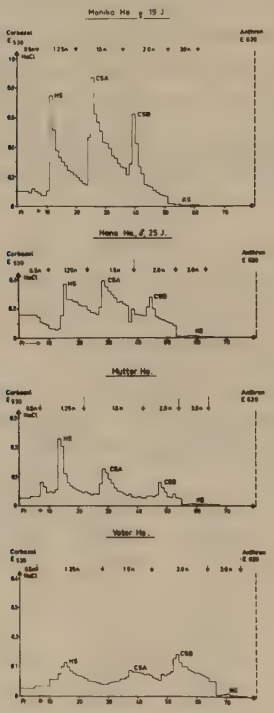
Tab. 12 zeigt tabellarisch zusammengefaßt die sMPS-Verteilung bei den beiden Patienten, ihren Eltern und Geschwistern.

Tab. 12 C/K-Quotient und prozentuale Verteilung der sauren Mucopolysaccharide bei den Patienten Hans und Monika, sowie deren klinisch gesunden Eltern und Geschwister

Name	Gesamtausscheidung: mg-sMPS-Hexuronsäure / g-Kreatinin		Prozentuale Verteilung der sMPS HS	CSA/C	CSB	KS
Hans	25 J.	17,7	33,5	40,0	26,5	-
Monika	19 J.	23,6	29,5	49,5	21,0	-
Gerd	16 J.	5,6	39,0	53,8	7,2	-
Werner	33 J.	4,25	43,0	41,5	15,5	-
Vater		3,9	31,0	31,0	38,0	-
Mutter		5,4	52,8	31,7	15,5	-

Die Elutionsdiagramme der beiden Patienten und ihrer Eltern sind in Abb. 13 dargestellt.

Abb. 13 Graphisch dargestellte Verteilung der sMPS bei Familie He.



Bei Familie He. liegt mit großer Wahrscheinlichkeit ein Typ Maroteaux-Lamy vor.

III. Diskussion

1. Charakteristika der sMPS-Muster bei den verschiedenen Patienten und ihren Verwandten

Um den Typ der Erkrankung und den eventuellen Vererbungsmodus festzustellen, untersuchten wir elf Familien mit jeweils ein bis zwei erkrankten Kindern, bei denen der Verdacht auf eine Mucopolysaccharidose bestand. Es wurde die sMPS-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin bei dem erkrankten Kind, seinen Eltern und Geschwistern bestimmt. Im Folgenden sind jeweils die zu einer bestimmten Gruppe von Mucopolysaccharidosen gehörenden Familien zusammengefaßt.

a) Hurler-Gruppe

Die beiden zu dieser Gruppe zu zählenden Kinder der Familien 1 und 2 waren schon als Säuglinge auffällig, durch das charakteristische Gargoylgesicht, einen ausgeprägten Hydrocephalus und entsprechend erhebliche geistige Retardierung. Hornhauttrübungen wurden nur bei Matthias G. gefunden. Der C/K-Quotient ist bei beiden Kindern stark erhöht; bei den Verteilungskurven der sMPS fallen erhöhte HS- und CSB-Werte, besonders bei Markus P. auf. Die Geschwister der Patienten sind klinisch und biochemisch unauffällig. Dagegen finden sich in beiden Familien bei den Eltern pathologische Säulenchromatogramme. Beide Elternpaare haben einen normalen C/K-Quotienten. Vater und Mutter scheiden bei beiden Familien vermehrt HS aus, und bei Familie 2 findet sich bei beiden Eltern auffällig viel CSB.

b) Hunter-Gruppe

Zu dieser Gruppe sind die Familien 3,4 und 5 zu rechnen.

Das 10-jährige, geistig normale Kind Lothar (Familie 3) hat einen mäßig erhöhten C/K-Quotienten von 32,0. Im Urin sind die Gipfel für HS, CSA/C und CSB in annähernd gleicher Höhe vorhanden. Die beiden 9- und 5-jährigen Geschwister haben bei normalem C/K-Quotienten weitgehend unauffällige Säulenchromatogramme. Auch bei den klinisch gesunden Eltern ist der C/K normal, die Verteilungskurven der sMPS sind aber deutlich pathologisch. Der Vater scheidet auffällig wenig HS aus, bei der Mutter sind HS und CSB im Urin vermehrt. Bei dem Großvater mütterlicherseits findet sich ebenfalls auffällig viel CSB, und der Bruder H. der Mutter scheidet wie der Patient HS, CSA/C und CSB in annähernd gleicher Menge aus. Bei dem klinisch auffälligen Ralf G. (Familie 4) findet sich ein C/K-Quotient von 61,5, der weit über der Altersnorm von ca. 10 liegt. Die sMPS-Verteilungskurve zeigt nahezu gleich große Gipfel von HS, CSA/C und CSB. KS wird nur in Spuren gefunden. Beide Eltern des Kindes sind klinisch gesund und haben einen normalen C/K-Quotienten. Bei der Verteilungskurve fällt auf, daß beim Vater die einzelnen Gipfel ebenfalls fast gleich hoch sind, wobei in diesem Fall einschränkend hinzugefügt werden muß, daß die Werte wegen der sehr niedrigen Gesamt-sMPS-Ausscheidung nur mit Vorbehalt verwertet werden können. Die Mutter scheidet deutlich über der Norm liegende HS- und CSB-Mengen aus. Die Verteilungskurve ist eindeutig pathologisch.

Die mit geringen Intelligenzdefekten erkrankten, klinisch jedoch auffälligen Geschwister Rolf und Hanspeter H. (Familie 5) haben mit 20,8 bzw. 22,2 einen nur wenig über der Norm liegenden C/K-Quotienten. Das ältere Kind scheidet wie die beiden erkrankten Kinder der Familien 1 und 2 annähernd gleiche carbazolpositive Mengen in den HS-, CSA/C- und CSB-Fraktionen aus. Beide Kinder scheiden Spuren von KS aus.

Ebenso wie bei den bisher diskutierten Familien, haben die Eltern der beiden Jungen einen normalen C/K-Quotienten und sind auch äußerlich unauffällig. Die Werte für HS und CSB liegen aber bei Vater und Mutter deutlich über der Norm. Die Säulenchromatogramme der Eltern sind als pathologisch anzusehen.

Die beiden Geschwister sind klinisch gesund. Sie haben einen normalen C/K-Quotienten. Ihre sMPS-Muster im Urin weisen leicht erhöhte CSB-Gipfel auf.

Nach dem klinischen Bild mit fehlenden Corneatrübungen, nicht nachweisbaren Alderschen Granulationen, dem ausschließlichen Befall von Jungen und bei den Kindern der Familien 3 und 5 relativ geringen Intelligenzdefekten, kann man den Verdacht auf das Vorliegen des Types Hunter der Mucopolysaccharidosen äußern. Die säulenchromatographischen Untersuchungen des Urins bestätigen den Verdacht, bei den Patienten Lothar B. und Rolf und Hanspeter H. Bei dem 4-jährigen Ralf G. scheint aber, trotz der ausgeprägten Debilität und der Kontrakturen, ebenfalls ein Typ Hunter vorzuliegen. In allen drei Familien weisen die Mütter bei normalen C/K-Quotienten pathologische sMPS-Verteilungskurven auf. Der Vater von Familie 3 ist erwartungsgemäß biochemisch unauffällig, das Muster des Vaters in Familie 4 ist nicht zu verwerten, bei dem Vater der 5. Familie liegt ein pathologisches Muster vor.

c) Sanfilippo-Gruppe

Bemerkenswert ist, daß sich die Mucopolysaccharidose bei den erkrankten Kindern der dritten Gruppe erst zwischen dem 2. und 6. Lebensjahr manifestiert. Die Säuglings- und Kleinkindentwicklung waren unauffällig. Alle Patienten weisen einen mehr oder weniger ausgeprägten Schwachsinn auf. In diese Gruppe fallen die Familien 6, 7, 8 und 9.

Die Geschwister Gabriele und Birgit J. (Familie 6)

sollen beide von demselben Vater stammen, der (s.o.) nicht zur Untersuchung herangezogen werden konnte. Bei der 4-jährigen Birgit ist der C/K-Quotient sehr hoch. Das sMPS-Chromatogramm zeigt eine extreme Ausscheidung von HS, einen niedrigen CSA/C-Wert und nur Spuren von CSB.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der um ein Jahr jüngeren Schwester. Der C/K-Quotient ist mit 48,0 stark erhöht. Den weitaus größten Anteil der ausgeschiedenen sMPS stellt das HS, weit darunter liegen die Werte für CSA/C und CSB.

Bei der Mutter wurde ein normaler C/K-Quotient gefunden. Das sMPS-Verteilungsmuster ist stark pathologisch. Wie bei den beiden Kindern werden hohe HS-Anteile, niedrige CSA/C-Mengen und noch weniger CSB gefunden.

Ähnliche Befunde wie bei der Familie 6 wurden bei Familie 7 erhoben. Beide Schwestern haben mit 48,0 und 51,0 einen deutlich erhöhten C/K-Quotienten, extrem hohe HS-Werte und niedrige CSA/C- bzw. CSB-Werte. Die Eltern haben beide einen normalen C/K-Quotienten und sind auch klinisch gesund. Deutlich pathologisch ist das Verteilungsmuster bei der Mutter. Es ist in gleicher Weise wie bei den Kindern verändert und entspricht einer Mucopolysaccharidose vom Typ Sanfilippo. Das Säulenchromatogramm des Vaters ist wesentlich weniger verändert. Er scheidet gegenüber der Norm prozentual etwas mehr HS aus.

Ebenfalls zu der Sanfilippo-Gruppe ist nach dem klinischen Bild und den biochemischen Befunden die Familie 8 zu rechnen. Das Kind Petra W. hat mit 58,5 einen stark erhöhten C/K-Quotienten. Es werden extrem hohe HS-Werte, niedrige CSA/C- und ganz geringe CSB-Ausscheidung gefunden. Die beiden gesunden, jüngeren Geschwister haben bei normalem C/K-Quotienten unauffällige Verteilungskurven der sMPS. Dagegen sind die

Kurven der Eltern trotz der normalen C/K-Werte deutlich pathologisch. Bei Vater und Mutter finden sich gleichermaßen hohe HS-Werte.

Als letzte ist zu dieser Gruppe die Familie 9 zu zählen. Das älteste, klinisch eindeutig kranke Kind, hat den charakteristischen hohen C/K-Quotienten, eine starke HS- und nur geringe CSA/C-Ausscheidung, wobei CSB nur in Spuren nachweisbar ist. Auch hier sind die beiden jüngeren Geschwister klinisch und biochemisch gesund, (abgesehen von einer mäßigen CSB-Erhöhung bei der 5-jährigen Schwester der Patientin. Diese ist möglicherweise als heterocygot anzusehen). Bei beiden Eltern findet sich aber trotz des normalen C/K-Quotienten ein deutlich abnormes sMPS-Muster mit sehr hohen HS-Werten, besonders bei der Mutter, stark erniedrigten CSA/C-Werten und bei der Mutter nur Spuren von CSB.

Für alle sechs Patienten dieser Gruppe treffen die von Sanfilippo et al. (1963) beschriebenen Symptome zu, vor allem der völlige geistige Verfall, das Fehlen von Corneatrübungen und Alderschen Granulationen und die relativ geringen Körperveränderungen. Die nach dem klinischen Bild gestellte Verdachtsdiagnose ließ sich in allen Fällen durch die biochemischen Untersuchungen verifizieren. Bei allen vier Familien weisen die Mütter bei normalem C/K-Quotienten und äußerer Unauffälligkeit eindeutig pathologische Säulenchromatogramme auf. Eindeutig sind auch die Veränderungen bei den drei untersuchten Vätern, jedoch liegen die HS-Gipfel der sMPS-Muster etwas niedriger als bei den Müttern.

d) Pseudo-Hurler-Gruppe

Eine Sonderstellung nimmt die 3 1/2-jährige Christa R. ein (Familie 10).

Das Kind ist klinisch mit den charakteristischen Symptomen einer Mucopolysaccharidose erkrankt. Es hat das

typische Wasserspeier-Gesicht, Hornhauttrübungen und Aldersche Granulationen in einigen Granulocyten. Trotz dieser eindeutigen klinischen Symptome sind die säulenchromatographischen Untersuchungen bei mehreren Kontrollen jedesmal normal ausgefallen. Auch der C/K-Quotient ist unauffällig. Dagegen zeigen die Eltern abnorme Verteilungskurven der sMPS. Beim Vater ist der HS-Wert, bei der Mutter CSB erhöht. Weitere Kinder hat die Familie nicht.

e) Maroteaux-Lamy (polydystropher Zwergwuchs)- Gruppe

Eine besondere Stellung nimmt auch Familie 11 ein. Die nur nach den chromatographischen Ergebnissen zu beurteilenden Geschwister Hans und Monika sind nach dem Säulenchromatogramm zur Hurler-Gruppe zu rechnen. Besonders auffällig sind die hohen CSB-Gipfel. Das relativ fortgeschrittene Alter der beiden Patienten spricht allerdings gegen das Vorliegen eines echten Hurler-Syndroms. Das älteste Kind der Familie hat ebenfalls ein pathologisches Verteilungsmuster der sMPS mit hohen HS-Werten. Es wird aber berichtet, daß es klinisch unauffällig sei. Beide Eltern fallen durch die hohen HS-Werte auf, besonders die Mutter, und der Vater durch die große CSB-Menge. Möglicherweise ist diese Familie dem Maroteaux-Lamy-Typ zuzurechnen.

2. Versuch eines Heterozygotennachweises

Die Versuche haben ergeben, daß sämtliche Mütter trotz eines normalen C/K-Quotienten und äußerer Gesundheit pathologische Verteilungsmuster der sMPS haben. Dieses Ergebnis stimmt mit der These überein, daß es sich bei den Mucopolysaccharidosen um einen autosomal-rezessiven bzw. x-chromosomal-rezessiven Erbgang handelt.

Ebenso entspricht der pathologische Ausscheidungsbefund bei allen Vätern der Familien mit autosomal-re-

zessivem Erbtyp der Erwartung.

Was den Typ Hunter betrifft, haben erwartungsgemäß alle drei Mütter auf Grund ihres Heterozygotenstatus ein pathologisches Muster. Von den drei Vätern hat einer erwartungsgemäß ein normales Muster, ein weiteres ist nicht zu verwerten, jedoch hat der dritte Vater ein krankhaftes Muster. Dieser Befund steht im Widerspruch zur Annahme des x-chromosomalen Erbgangs.

Den Grund hierfür in einem methodischen Fehler zu suchen ist unwahrscheinlich. Auch der Verdacht, daß dieser Fall nicht zur Gruppe Hunter gehört, ist auf Grund der biochemischen Befunde und der klinischen Daten wenig wahrscheinlich. Es müßte also die Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, daß sich unter dem Erscheinungsbild des Hunter Krankheiten mit verschiedenem Erbgang verbergen, und daß in unserem Fall ein autosomal-rezessiver Erbgang vorliegt.

Bei den Kindern fanden sich neben 15 homozygot kranken 5 Heterozygote und 8 Gesunde. Nach statistischer Bearbeitung[1)] dieser Ergebnisse fand sich, daß dabei mehr gesunde und entsprechend weniger heterozygote Geschwister gefunden wurden, als der genetischen Erwartung entspricht. Dies Ergebnis kann bei der geringen Anzahl der vorliegenden Fälle nicht verwundern.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen berechtigen zu der Feststellung, daß heterozygote Anlageträger von Mucopolysaccharidosen zwar quantitativ normale, qualitativ jedoch abnorme Mucopolysaccharidmengen im Urin ausscheiden. Die Brauchbarkeit dieses Heterozygotentests mit Hilfe der säulenchromatographischen Fraktionierung der sauren Mucopolysaccharide sollte jedoch noch in umfangreicheren Familienuntersuchungen weiter geprüft werden.

---

1) Für die statistische Beratung danke ich Herrn TRAUTNER im Institut für medizinische und biologische Statistik, Marburg.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden mit einer säulenchromatographischen Methode die Ausscheidungsmuster einiger saurer Mucopolysaccharide im 24-Stunden-Urin von Patienten mit verschiedenen Mucopolysaccharidosen, sowie ihren äußerlich gesunden Eltern und Geschwistern untersucht. Bei den Mucopolysaccharidosen handelt es sich um die Typen Hurler, Hunter, Sanfilippo und Pseudo-Hurler. Bei einer Familie liegt möglicherweise ein Polydystropher Zwergwuchs Maroteaux-Lamy vor. Bei den elf untersuchten Familien hatten die fünfzehn erkrankten Kinder in allen Fällen einen erhöhten Carbazol-Kreatinin- (C/K)-Quotienten und eine deutlich pathologische Verteilung der sauren Mucopolysaccharide Heparitinsulfat, Chondroitinsulfat A/C und Chondroitinsulfat B. Keratosulfat wurde nur in Spuren gefunden.

Die Eltern der Patienten waren klinisch unauffällig, und hatten einen normalen C/K-Quotienten. Die Mütter wiesen in allen Fällen, die Väter in neun von elf der Familien ein pathologisches Säulenchromatogramm auf. Bei den zwei nicht pathologischen Mustern handelt es sich um Familien mit dem Typ Hunter. Eines davon ist nicht zu verwerten, im zweiten Fall entspricht das normale Muster der erbbiologischen Erwartung bei dem x-chromosomal-rezessiven Krankheitsbild. Die gesunden Geschwister der Patienten, teilweise älter, teilweise jünger als diese, zeigten bei normalem C/K-Quotienten zum größten Teil eine weitgehend unauffällige Ausscheidung der untersuchten Mucopolysaccharide. Bei einigen Geschwistern liegt möglicherweise eine Heterocygotie vor. Es wird die Schlußfolgerung gezogen, daß mittels der chromatographischen Fraktionierung der sauren Mucopolysaccharide im Harn eine Erkennung der heterozygoten Anlageträger von Mucopolysaccharidosen möglich ist.

E. Literaturverzeichnis

ALDER, A.: Über konstitutionell bedingte Granulationsveränderungen der Leukocyten. Dtsch.Arch.Klin.Med. 183 : 372, 1938

ASHBY,W.R., STEWARD,R.M., and WATKINS,J.H. : Chondro-osteo-dystrophy of the Hurler type (gargoylism): a pathological study, Brain 60 : 149, 1937

ASTRUP, P.: On the determination of heparin in blood plasma and urine, Acta Pharmacol (Kbh.) 3 : 165, 1947

AYCOCK,E.K. and PAUL,J.R.Jr.: Gargoylism; a report of two cases in negroes, J.South Carolina M.A. 53 : 128, 1957

BEEBE,R.T., and FORMEL,P.F.: Gargoylism : sex-linked transmission in nine males,Tr.Am.Clin. & Climatol.A.66; 199, 1954

BERKHAN, O.: Zwei Fälle von Skaphokephalie.Arch. Anthrop. 34 : 8, 1907

BERLINER,M.L.: Lipin keratitis of Hurler's syndrome (gargoylism or dyosostosis multiplex); Clinical and Pathological Report, Arch.Ophth. 22 : 97, 1939

BERNARDI, G.: The molecular size, shape and weight of mucoprotein from cartilage. Biochem.Biophys.Acta (Amst.) 26 : 47, 1957

BÖCKER, E.: Zur Erblichkeit der Dysostosis Multiplex, Ztschr.Kinderh. 63 : 688, 1943

BRAILSFORD,J.F.: Chondro-osteo-dystrophy,roentgenographic and clinical feature of child with dislocation of vertebrae, Amer. J.Surg. 7 : 404, 1929

BRANTE, G.: Gargoylism: a mucopolysaccharidosis, Scand.J.Clin. & Lab.Invest. 4 : 43, 1952

BRIMACOMBE,J.S. and WEBBER,J.M.: Mucopolysaccharidoses. Amsterdam-London-New York, 1964. Elsevier Publishing Company.

BROWN, D.H.: Tissue storage of mucopolysaccharides in Hurler-Pfaundler's disease, Proc.Nat.Acad.Sc. 43 : 783, 1957

CAFFEY, J.: Gargoylism (Hunter-Hurler-disease, dysostosis multiplex, lipochondrodystrophy) prenatal and neonatal bone lesions and their early postnatal evaluation, Am.J.Roentgenol. 67 : 715, 1952

CHOU, YI-CHE: Ocular signs in gargoylism, Clin. M.J. 78 : 130, 1959

CLAUSEN, J. and ROSENKAST, P.: Isolation of acid mucopolysaccharides of brain, J.Neurochem. 9 : 393, 1962

COCKAYNE, E.A.: Gargoylism (chondro-osteodystrophy, hepatosplenomegalie, deafness in two brothers,Proc.Roy.Soc.Med. 30 : 104, 1936

COLE,H.N.,Jr. IRVING,R.C.,LUND,H.Z., MERCER,R.D., and SCHNEIDER,R.W.: Gargoylism with cutaneous manifestations,Arch.Dermat. & Syph. 66 : 371, 1952

CRAIG, W.S.: Gargoylism in a twin brother and sister Arch.Dis.Childhood 29 : 293, 1954

DANES, S.B. and BEARN, A.G.: Hurler's-Syndrome: Demonstation of an inherited disorder of connective tissue in cell culture, Science 149 : 987, 1965

DISCHE, Z.: A new specific color reaction of hexuronic acids, J.Chem.Biol. 167 : 189, 1947

DORFMAN, A.: Studies on the biochemistry of the connective tissue, Pediatrics 22 : 576, 1958

DORFMAN, A.: Metabolism of acid mucopolysaccharides. Biophys.J. 4 : 155, 1964

DORFMAN, A., and LORINCZ, A.E.: Occurence of urinary acid mucopolysaccharides in the Hurler-syndrome,Proc.Nat.Acad.Sc. 43 : 443, 1957

ELLIS, R.W.B., SHELDON, W., and CAPON, N.B.: Gargoylism (chondro-osteo-dystrophy, corneal opacities, hepatosplenomegalie and mental deficiency) Quart.J.Med.5 : 119, 1936

ENGEL, D.: Dysostosis multiplex (Pfaundler-Hurler-syndrome), two cases, Arch.Dis. Childhood 14 : 217, 1939

EPPS, R.P., and SCOTT, R.B.: Gargoylism (Hurler's syndrome lipochondrodystrophy; dysostosis multiplex); report of two cases in negro children, J.Pediat. 52 : 182, 1958

GASTEIGER, H. und LIEBENAM, L.: Beitrag zur Dysostosis Multiplex unter besonderer Berücksichtigung des Augenbefundes, Klin. Monatsbl.Augenh. 99 : 333, 1937

GIBIAN, H.: Mucopolysaccharide und Mucopolysaccharidasen, F.Deuticke, Wien, 1959

GILBERT, E.F., und GUIN, G.H.: Gargoylism; a review including two occurences in the american negro,A.M.A.J.Dis.Childh. 95 : 69, 1958

GLEGG, R.E., EIDINGER, D. and LEBLOND, C.P.: Some carbohydrate components of reticular fibers, Science 118 : 614, 1953

GRIFFITHS, S.B. and FINDLAY, M.: Gargoylism: clinical, radiological and haematological features in two siblings, Arch.Dis. Childh. 32 : 229, 1958

GROSS, J.I., MATHEWS, B. and DORFMAN, A.: Sodium chondroitin sulfate-protein complexes of cartilage. 2. Metabolism.J.Biol. Chem. 235 : 2889, 1960

GRUMBACH, M.M. and MEYER, K.: Urinary excretion and tissue storage of sulfated mucopolysaccharides in Hurler's syndrome, A.M.A. J.Dis.Childh. 96 : 467, 1958

HALPERIN, S.L., and CURTIS, G.M.: The genetics of gargoylism, Am.J.Ment. Deficiency 46 : 298, 1942

HARRIS, R.C.: Mucopolysaccharide disorder. A possible new genotype of Hurler's syndrome Am.J.Dis.Childh. 102 : 15, 1961

HENDERSON, J.L.: Gargoylism: review of principal features with report of five cases, Arch.Dis.Childh. 15 : 215, 1940

HEREMANS, J.: Résultats de l'électrophorèse des coloides urinaires. Proc. 5th colloquium Protides. Brugge, Elsevier, p.34, 1957

HOFFMANN, P., LINKER, A., and MEYER, K.: The acid mucopolysaccharides of connective tissue. 3. The sulfate linkage. Biochim.Biophys.Acta (Amst.) 30 : 184, 1958

HORSCH, K.: Über hereditäre degenerative Osteoarthropathie. Arch.ortho.u.Unfall-Chir. 34 : 536, 1934

HUNTER, C.H.: A rare disease in two brothers, Proc.Roy.Soc.Med. 10 : 104, 1917

HURLER, G.: Über einen Typ multipler Abartungen vorwiegend am Skelettsystem. Z.Kinderh. 24 : 220, 1919

BALAZC, E.A., and JEANLOZ, R.W.: The amino sugars, Acad.Press, New York and London 1965

JERMAIN, L.F., ROHN, R.J., and BOND, W.H.: Studies on the role of the reticuloendothelial system in Hurler's disease, Clin. Res. 7 : 216, 1959

JERVIS, G.A.: Gargoylism: Study of 10 cases with emphasis on the formes frustes. Arch.Neurol.Psychiat. 63 : 681, 1950

KERBY, G.P.: The excretion of glucuronic acid and of acid mucopolysaccharides in normal human urine. J.Clin.Invest. 33 : 1168, 1954

KRÜGER, C.: Die Ausscheidung einzelner saurer Mucopolysaccharide im Harn von Normalpersonen verschiedenen Alters. Inaugural-Diss., Marburg, 1967

LAHEY, M.E., LOMAS, R.D., and WORTH, T.C.: Lipochondrodystrophy (gargoylism), J.Pediat. 31 : 220, 1947

LAMY, M., MAROTEAUX, P., and BADER, J.P.: Etudes génétiques du gargoylism, J.génét. Hum. 6 : 156, 1957

LANGE DE, C., GERLINGS, P.G., DE KLEYN, A., and LETTINGA, T.W.: Some remarks on gargoylism, Acta Pediat. 31 : 398, 1944

LINDSAY, S.: The cardiovascular system in gargoylism, Brit.Heart.J. 12 : 17, 1950

LINDSAY, S., REILLY, W.A., GOTHAM, TH.J., and SKAHEN, R.: Gargoylism, II.Study of pathological lesions and clinical review of twelve cases. Am.J.Dis.Childh. 76 : 239, 1948

MAROTEAUX, P., et LAMY, M.: La pseudo-polydystrophie de Hurler. La presse Medical 74 : Nr.55, 25, Decembre 1966

MAROTEAUX, P., LEVEQUE, B., MARIE, J., LAMY, M.: Une nouvelle dysostose avec élimination urinaire de chondroitine-sulfate B, Presse Méd. 71 : 1849, 1963

MATHEWS, P.S., and DORFMAN, A.: The molecular weight and viscosity of chondroitin sulfuric acid. Arch.Biochim.Biophys. 42 : 41, 1953

MATHEWS, M.B., and LOZAITYTE, J.: Sodium chondroitin sulfate-protein complexes of cartilage. 1. Molecular weight and shape. Arch.Biochim.Biophys. 74 : 158, 1958

MATHUR, P.S.: Gargoylism, Ind.J.Pediat. 24 : 372, 1957

MELCHIOR, J.C., CLAUSEN, J., DYGGVE, H.V.: The mucopolysaccharidoses. Clin.Pediat. 4 : Nr. 8, 1965

MEYER, K.: Abstracts of 130th Am.Chem.Soc. Meetings Sept. 1956, p.150

MEYER, K., DAVIDSON, E., LINKER, A., and HOFFMAN, P.: The acid mucopolysaccharides of connective tissue, Biochim.Biophys. Acta 21 : 506, 1956

MEYER, K., GRUMBACH, M.M., LINKER, A., and HOFFMAN,P.: Excretion of sulfated mucopolysaccharides in gargoylism (Hurler's syndrome) Proc.Soc.Exper.Biol. & Med. 97 : 275, 1958

MEYER, S.J., and OKNER, H.B.: Dysostoses multiplex with special reference to ocular findings, Am.J.Ophth. 22 : 713, 1939

MC KUSICK, V.A.: Heritable disorder of connective tissue. 3rd edition. St. Louis, 1966, The C.V.Mosby Company, p.325

MC KUSICK, V.A., KAPLAN, D., WISE, D., HANLEY, W.B., SUDDARTH, S.B., SEVICK, M.E., and MAUMENEE, A.E.: The genetic mucopolysaccharidoses, Medicine 44:445,1965

MILLMAN, G. and WHITTICK, J.W.: A sex-linked variant of gargoylism, J. Neurol.Neurosurg. Psychiat. 15 : 253, 1952

MORQUIO, L.: Sur une forme de dystrophie osseuse familiale, Bull.Soc.Pédiat. de Paris 27 : 145, 1929

NJA, A.: A sex-linked type of gargoylism, Acta Pediat. 33 : 267, 1946

NONNE, M.: Familiäres Vorkommen (3 Geschwister) einer Kombination von imperfekter Chondrodystrophie mit imperfektem Myxoedema infantile, Deutsche Zeitschr. Nervenh. 83 : 263, 1925

PAUL, J.: Cell and tissue culture, Edinburgh, Livingstone, Ltd. 1959

PEDRINI, V., LENNZI, L., and ZAMBOTTI, V.: Isolation and identification of keratosulphate in urine of patients affected by Morquio-Ullrich-Disease.Proc.Soc. Exptl.Biol.Med. 110 : 847, 1962

PELZER, H., and STAIB, W.: Steroidkonjugate. I. Hochspannungs-Papier-Elektrophorese von 17-Ketosteroidkonjugaten. Clin.Chem. Acta 2 : 407, 1957

PFAUNDLER, v.M.: Demonstrationen über einen Typus kindlicher Dysostose, Jahrb.Kinderh. 92 : 420, 1920

REILLY, W.A.: The granules in the leucocytes in gargoylism, Am.J.Dis.Child. 62 : 489, 1941

RENNERT, O.M. and DEKABAN, A.S.: Amino acid metabolism in patients with Hurler's syndrome, Metabolism, 15 : 429, 1966

SANFILIPPO, S.J., PODOSIN, R., LANGER, L.O. Jr., and GOOD, R.A.: Mental retardation associated with acid mucopolysaccharidu-ria (Heparitin sulfate type), J. Pediat 63 : 837, 1963

SCHEIE, H.G., HAMBRICK, G.W. Jr., and BARNESS, L.A.: A newly recognized forme of Hurler's disease (gargoylism). Am.J. Ophthalm. 53 : 753, 1962

SCHINZ, R.H., und FURTWÄNGLER, A.: Zur Kenntnis einer hereditären Osteo-Arthropathie mit rezessivem Erbgang, Deutsche Zeitschr. Chir. 207 : 398, 1928

SCHMIDT, R.: Eine bisher nicht beschriebene Form familiärer Hornhautentartung in Verbindung mit Osteoarthropathie, Klin. Monatsbl. Augenh. 100 : 616, 1938

SMITH, E.B., HEMPELMANN, T.C., MOORE, S., and BARR,D.P.: Gargoylism (dysostosis multiplex): two adult cases with one autopsy, Ann.Int.Med. 36 : 652, 1952

SPRANGER, J., TELLER, W., KOSENOW, W., MURKEN, J. und ECKERT-HUSEMANN, E.: Die HS-Mucopolysaccharidose von Sanfilippo (Polydystrophe Oligophrenie). Bericht über 10 Patienten. Ztschr.Kinderh. 101 : 71, 1967

SPRANGER, J., TODT, H., und WIEDEMANN, H.-R.: Untersuchungen zur Zusammensetzung der Urin-Mucopolysaccharide bei Kindern und Erwachsenen. Clin.Chim.Acta 17 : 142, 1967

STACEY, M. and BAKER, S.A.: Chemical analysis of tissue polysaccharides, J.Clin.Path. 9 : 314, 1956

STEINESS, I.: Acid mucopolysaccharides in urine in gargoylism, Pediatrics 27 : 112, 1961

STENS, E.: Über eine familiäre diffuse Hornhautdystrophie in Verbindung mit einer Osteoarthropathie rezessiven Erbgangs beobachtet bei zwei Geschwistern, Inauguraldissertation der Albert-Ludwig-Univ. zu Freiburg i.Br. 1938

STRAUS, R., MERLISS, R. and REISER, R.: Gargoylism. Review of the literature and report of the six autopsied cases with chemical studies, Am.J.Clin.Path. 17 : 671, 1947

STRAUSS, L.: The pathology of gargoylism, Report of a case and review of the literature, Am.J.Path. 24 : 855, 1948

STRAUSS, L., and PLATT, R.: Endocardial sclerosis in infancy associated with abnormal storage (gargoylism). Report of a case in an infant, age 5 months, and review of the literature, J.Mt. Sinai Hosp., New York 24 : 1258, 1957

TELLER, W.: Die Ausscheidung saurer Mucopolysaccharide im menschlichen Harn. Monatsschr. Kinderh. 112 : 540-541, 1964

TELLER, W., BURKE, E.C., ROSEVEAR, J.W., and MC KENZIE, B.P.: Urinary excretion of acid mucopolysaccharides in normal children and patients with gargoylism. J.Lab. Clin.Med. 59 : 95, 1962

TELLER, W., ROSEVEAR, J.W., and BURKE, E.C.: Identification of heterocygeous carriers of gargoylism. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 108 : 276, 1961

TELLER, W. und ZIEMANN, A.: Die säulenchromatographische Fraktionierung der sauren Mucopolysaccharide im Harn. Klin.Wschr. 44 : 1142, 1966

TELLER, W. and KRÜGER,CH.: Age-dependent changes of acid mucopolysaccharide excretion patterns in human urine. Experienta 23 : 908, 1967

THANNHAUSER, S.: Lipoidosis: Diseases of the cellular lipid metabolism, New York 1950, Oxford University Press

THOMAS, J.E.: Gargoylism in the african : report of a case, Central Africa J.Med. 4 : 112, 1958

ULLRICH, O.: Die Pfaundler-Hurlersche Krankheit. Ein Beitrag zum Problem pleiotroper Genwirkung in der Erbpathologie des Menschen, Ergebn.,Inn.Med.u.Kinderh. 63 : 929, 1943

UZMAN, L.L.: Chemical nature of the storage substance in gargoylism, Arch.Path. 60 : 308, 1955

WASHINGTON, J.A.: Lipochondrodystrophy; In Bennermann's practice of pediatrics, Hagerstown 1937, W.F. Prior Co., Inc.,vol.IV, chap. 30

WEBBER, R.V., and BAYLAY, T.S.: Some observations on the molecular form of chondroitin sulfate. Canad. J. Biochim.Physiol. 34 : 993, 1956.

Lebenslauf

Am 10. September 1939 wurde ich, Christiane Busch, geb. Hail, als Tochter des Chemikers Dr. Gottfried Hail und seiner Ehefrau Rut, geb. Mertelsmann, in Dessau/Elbe geboren. 1946, nachdem ich ein Jahr lang eine Volksschule in Dessau besucht hatte, wurde mein Vater mit der ganzen Familie als Spezialist nach Rubjeschnoje in der UdSSR verschleppt, wo ich bis zur Rückkehr nach Deutschland im Juni 1951 in die russische Mittelschule ging. Nach der Flucht aus der DDR im September 1951 besuchte ich die Oberschulen in Kempten, Krefeld und Hameln und bestand im März 1960 an der Viktoria-Luise-Schule in Hameln das Abitur. Anschließend studierte ich elf Semester lang Medizin an der Philipps-Universität in Marburg und machte im Februar 1966 mein Staatsexamen.

Medizinalassistentin war ich in Marburg, Kempten, Olsberg/Sauerland und Holzminden.

Seit dem 31.8.1967 bin ich mit dem Gerichtsreferendar Wolfgang Busch verheiratet.

Meine Anschrift lautet:

355 Marburg/L., Rollwiesenweg 5a

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten in Marburg:

Beckmann, Berendes, Bickel, Braun-Falco, Bücher, Dimroth, Dittrich, Dölle, Drawert, Ehrhardt, Exner, Gedigk, Gerok, Golenhofen, Grabowski, Grüter, Hamm, Hartmann, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jacob, Kottmeyer, Krebs, Lang, Linneweh, Löhr, Mahr, Mann, Martini, Marx, du Mesnil de Rochemont, Niessing, Neubauer, Oksche, Overbeck, Petry, Reber, Rodenhäuser, Rohen, Salfeld, Sauer, Schleyer, Schmid, Schmitz, Schölmerich, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Stein, Straub, Walcher, Waller, Wendt, Würterle.